KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE

EIN LEHRBUCH FÜR ARZTE UND STUDIERENDE

VON

DR. ARTHUR JORES
O PROFESSOR
DIREKTOR DER II MED UNIVERSITATS-KLINIK
HAMBURG EPPENDORF

DRITTE
UMGEARBEITETE UND ERGANZTE AUFLAGE

MIT 90 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN



BERLIN GÖTTINGEN HEIDELBERG
SPRINGER-VERLAG
1949

Inhaltsverzeichnis.

Hormone und Inkrete.

Das Wort *Hormon* leitet sich von dem griechischen ὁρμάω ab und bedeutet antreiben. Der Ausdruck stammt von BAYLISS und STARLING, die 1905 das Sekretin in der Darmschleimhaut entdeckten und erkannten, daß es sich hier um ein ganz allgemein gultiges Prinzip der Reizubertragung durch chemische Sendboten handelt. Heute kennen wir eine Fulle derartiger Antriebsstoffe oder

kleinsten Mengen wirksam

naheren Einzelheiten der drei Hormongruppen

Tabelle 1. Übersicht uber die Hormone der Tiere

Bezeichnung der Hormongruppe	Bildungsort	Wirkungsort	Art und Weg des Hormontransportes	Beispiele
Zellhormone	Bildungs- und Wirkungsort liegen meist in einer Zelle		Hauptsachlich Diffusion	Realisatoren der Gene (Genhormone) Regulatoren der Protozoen
Aglandulare Gewebshormone	Zellen, die nicht drusiger Natur zu sein brauchen	Liegt vom Bildungsort mehr oder weniger weit entfernt	Diffusion oder strömende Körperflussigkeiten	Viele Determinationsstoffe — Herzhormone, Neurohormone, Histamin, Cholin u. a. m.
Glandulare Gewebshormone (= Drüsenhormone)	Drusen mit innerer Sekretion	Liegt vom Bildungsort meist weit entfernt	Transport durch strömende Körperflussigkeiten	Die bisher in der Wirbeltierphysiologie als Hormone bezeichneten Regulatoren inkretorischen Ursprungs

Die Lehre von der inneren Sekretion ist damit fur das Saugetier und den Menschen gleichbedeutend mit der Lehre von der Funktion dieser speziell der Hormonprod

ist daß sie I

krete sond

der engere Begriff, obwohl sich diese begriffliche Unterscheidung im Sprachgebrauch nicht durchgesetzt hat. Als Produzenten derartiger Inkrete sehen wir nicht nur Drusen, sondern auch in spezieller Weise umgebautes Nervengewebe, wie es in dem chromaffinen System und dem Hypophysenhinterlappen

vorliegt Die Inkrete werden in die Blutbahn oder auch in das Nervengewebe
— *Neurokrini* n den Sympa
thicus (?) — samkeit D
Inkrete steuer nd der Fort
pflanzung

Das sinnvolle und zweckmaßige Zusammenspiel des Zellenstaates eine *Organismus mit seiner kleinsten Einheit der Zelle* und seiner großeren den Organ ist uberhaupt nur vorstellbar wenn Einrichtungen geschaffen sind welche die Funktion dieser Einzelteile in dem richtigen Ausmaße und zur rechten Zeit aufeinander abstimmen Um diese ungeheuer komplizierte uns immer wieder tiefste Bewunderung abnotigende Zweckmaßigkeit in den Funktionsablaufen zu garantieren sehen wir im wesentlichen zwei Einrichtungen getroffen die chemische und die nervose Regulation Die nervosen Sendboten unterscheiden sich von den chemischen dadurch daß sie Reize weit schneller als die chemischen weiterleiten bzw beantworten Wenn eine rasche zeitlich begrenzte Reizubermittlung erforderlich ist bedient sich der Organismus der nervosen Reizubertragung *Bei langsamen aber uber langere Zeit erforderlichen* Einwirkungen treten die chemischen Sendboten in ihr Recht Das enge Zusammenspiel zwischen beiden Arten der Regulation das uns spater noch verschiedentlich beschäftigen wird erhellt schon an diesem Punkte aus der Tatsache daß haufig zwischen den nervosen Impuls und das Erfolgsorgan noch als Bindeglied ein chemischer Reiz eingeschaltet ist So bewirkt die Reizung des Sympathicus an der End
des Vagus die Bildung von Acethylcholin
Zunachst ist es aber aus
erforderlich daß wir die
chemische Regulation fur sich betrachten

Die *chemische* Regulation ist die phylogenetisch alteste Form der Reizubermittlung aber erst relativ spat in der Entwicklungsreihe sehen wir das Auftreten von drusigen Organen denen die Aufgabe zukommt zur Regulierung bestimmter Vorgange *bestimmte chemische Sendboten* zu bilden Bis vor kurzem glaubte man daß diese Eigentumlichkeit erst bei den Wirbeltieren auftritt doch hat die neuere Zoologie gezeigt daß es auch bei niederen Tieren Stoffe gibt die von bestimmten Zellgruppen gebildet werden die wir durchaus den Inkreten der Saugetiere an die Seite stellen konnen Erinnert sei z B an die Hautungshormone und Verpuppungshormone der Insekten oder an die Farbwechselhormone der Crustaceen Wenn so also die Grenze zwischen Wirbeltieren und Wirbellosen anfangt sich zu verwischen so bleibt doch die Tatsache bestehen daß in wirklich ausgeprägter Form Organe deren Aufgabe es ist derartige chemische Sendboten zu produzieren erst beim Wirbeltier auftreten
nd finden sich in chemisch identischer
schen Es besteht keinerlei Anhalts
auch das Thyroxin des Frosches ein
anderes ist als das von len Drusen beim Menschen gebildete Adrenalin bzw Thyroxin Insulin vom Pankreas der Fische heilt den menschlichen Diabetes ebenso wie das aus dem Rinder Schweine und Schafpankreas gewonnene Produkt Diese Feststellung bedarf einer gewissen Einschrankung
und GORBMANN wurde namlich gezeigt daß es fur das gonadotrope
gibt Dies hangt
nen Alle uns be
steuern bei diesen

[illegible]

das Wachstum und die Reifung (Metamorphose) beeinflußt und wird erst beim Warmblüter, bei dem es seine Wachstumswirkung keineswegs verloren hat, das Hormon, das die Verbrennungsintensität steuert. Interessant ist auch der Funktionswechsel des Prolactins. Prolactin, ein Hormon des Hypophysenvorderlappens, bewirkt beim Säugetier die Milchsekretion. Bei der Taube fördert es die Bildung der Kropfdrüse, die nach dem Schlüpfen der jungen Tiere eine Kropfmilch produziert (RIDDLE). Änderungen in der Wirkung der Inkrete beobachten wir in der Tierreihe, abgesehen von den eben erwähnten Funktionswandlungen, in zweierlei Hinsicht, die Menge der produzierten Hormone und die Empfindlichkeit bzw. Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans wechseln. In dieser Hinsicht können niemals Rückschlüsse von einer Tierart auf die andere bzw. auf den Menschen gemacht werden. Für den Wandel der Empfindlichkeit gibt es viele Beispiele. So ist die Maus fünfmal empfindlicher gegenüber dem gonado [illegible] kungen der Ansprechbarkeit mit dem Lebensalter. So spricht das Ovar des ganz jungen Tieres auf das gonadotrope Hormon des Vorderlappens überhaupt nicht an. Zur Zeit der Pubertät besteht größte Reaktionsbereitschaft. Der gravide [illegible] ytocin, der Uterus zur Zeit der [illegible] REIN hat jetzt gezeigt, daß das [illegible] renalin in denjenigen Dosen, in denen es im Blut vorhanden ist, nicht anspricht, hingegen das Gefäßsystem des ruhenden Muskels durch Adrenalin zur Verengerung gebracht wird.

Über die chemische Natur der Hormone sind wir zum Teil bereits recht gut orientiert. Die heute in ihrer chemischen Konstitution noch nicht aufgeklärten Hormone gehören überwiegend in die Gruppe der *Proteohormone*, d. h., sie sind entweder selbst Eiweißkörper oder kommen in wirksamer Form nur an Eiweißkörper gebunden vor. In der chemischen Konstitution dieser Hormone liegen offenbar ganz ähnliche Verhältnisse vor wie bei den Fermenten (DIRSCHERL und AMMON). Für diese wurde die Vorstellung entwickelt, daß die prosthetische Gruppe, das Co-Ferment, mit dem Eiweißträger, dem Apo-Ferment, das Holo-Ferment bildet. Es ist wohl sicher sehr wahrscheinlich, daß wir uns den Bau der Proteohormone ähnlich vorstellen müssen. Vielleicht, daß die große Zahl der in der Hypophyse gebildeten Proteohormone auf diese Weise eine verhältnismäßig einfache Erklärung findet. Die Unterschiede sind dann nicht in der prosthetischen Gruppe, sondern in dem Eiweißträger gelegen. Diejenigen Hormone, die wie die Sexualhormone eine ständige Wirkung ausüben, sind chemisch stabile Körper, die im Blut kreisen und mit dem Harn ausgeschieden werden. Derartig hoch wirksame Hormone wie das Adrenalin mit seinen universellen Angriffspunkten, aber nur einer zeitlich sehr eng begrenzten und lokalisierten Funktion, sind chemisch leicht angreifbar und daher in den Körpersäften kaum nachzuweisen. Sie werden unmittelbar, nachdem sie ihre Wirkung entfaltet haben, zerstört.

Die neuere Forschung hat gelehrt, daß Hormonwirkungen entgegen der früheren Annahme nicht absolut *spezifisch* sind. Während man noch vor kurzem glaubte, hier Wirkungen vor sich zu haben, die man durchaus ähnlich wie die

richtige Regulation von besonderer Bedeutung In der Jugend bildet die Hypophyse Wachstumshormon und auch die Schilddruse entfaltet ihre Wachstumswirkungen Eine Keimdrusentatigkeit besteht noch nicht Der Hypophysenvorderlappen enthalt kaum gonadotropes Hormon Zur Zeit der Pubertat tritt die Bildung von Wachstumshormonen zuruck es wird jetzt vermehrt gonadotropes Hormon gebildet auf das die Keimdrusen sofort ansprechen Dann folgt die Periode der Reife und im Klimakterium stellt die Keimdruse ihre Tatigkeit ein Die Bedeutung der zeitlich richtigen Regulation wird uns bei den Krankheitsbildern der Pubertas praecox oder des Riesenwuchses besonders klar Worin die zeitlich begrenzte Tatigkeit dieser Hormondrusen ihren Grund hat und in welcher Form sie gesteuert wird ist einstweilen noch unklar Es wurde bereits darauf

durch Zu bzw Abnahme des Lichtes mit den Jahreszeiten gesteuert wird (BISSONNETTE und BENOIT)

Ein wesentliches Kennzeichen der Hormone im Gegensatz zu den ubrigen Ergnen besteht ...
wirkungen die al...
liegen die Dinge ...
zwischen den gonatodropen Hyp...ysenhormonen und ... von ihnen stimulierten Inkretdrusen Hier bildet sich zwischen dem Hypophysenhormon und dem entsprechenden Hormon der peripheren Druse insoweit ein antagonistisches Verhaltnis aus als das Hypophysenhormon die Bildung des betreffenden Hormons

Korrelationen der Hormone unteren ... verwirklicht sein

COLLIP machte mit seinen Mitarbeitern die Entdeckung daß bei standiger Verabfolgung verschiedener Hormone im Tierversuch diese in ihrer Wirkung nachlassen und schließlich nur noch sehr hohe Dosen einen Effekt erzielen Er konnte aus dem Blut solcher Tiere Stoffe gewinnen die bei Zusatz zu dem Hormon ... unbehandelten Tieren die Wirkungen bremsten Er bezeichnete diese Stoffe

wa ...
Antihormone lassen sich auch am leichtesten mit Proteohormonen auslosen

Eine weitere wichtige Frage ist die nach den Moglichkeiten die der Organismus ... ltet haben wieder zu ver... ermentativem Wege zum ... das Oestron an Schwefel ... Harn erscheinen Durch ... und damit sehr wahrscheinlich ... n der Schwangeren ausgeschie... wird also schon im Organismus

Die Frage der Regulationen im hormonalen Geschehen wird nun noch komplizierter durch den Hinzutritt der nervösen Regulation die überwiegend an das vegetative System gebunden ist

Die hormonale und nervöse Regulation laufen nicht nebeneinander her, sondern greifen eng ineinander ein Sämtliche Hormondrüsen erhalten Fasern des vegetativen Systems Es ist durch viele Versuche wie klinische Beobachtungen erwiesen daß das vegetative System die Hormondrüsen in ihrer Tätigkeit beeinflußt Diese nervöse Steuerung ist aber nur ein Faktor denn auch völlig entnervte Drüsen genügen den Anforderungen Abgesehen von dieser Innervation jeder einzelnen Hormondrüse gibt es noch zwei Zentralpunkte an denen eine enge

sind

bindu

Zwischenhirn kommt diesem Organ in der Steuerung der gesamten Vorgänge des Stoffwechsels des Wachstums und der Reife eine besondere Aufgabe zu Dieser Komplex den wir heute als funktionelle Einheit in seiner überragenden Bedeutung erkannt haben zeigt die enge und unlösbare Verbindung zwischen

In der hormonal nervösen Regulation liegt eines der großen Wunder und Geheimnisse des Lebens verborgen durch das überhaupt erst die Existenz des Organismus als Ganzes ermöglicht wird

Endokrine Krankheiten.

A. Ätiologie und Pathogenese.

Ein großer Teil der endokrinen Erkrankungen beruht auf einer Funktionssteigerung bzw minderung der betreffenden endokrinen Drüse Die Mehr oder Minderproduktion eines Hormons über das Maß des Notwendigen hinaus führt zu einem abnormalen Ablauf der von dem Hormon geforderten Vorgänge des Stoffwechsels Wachstums oder der Fortpflanzung und zu einer schweren Störung in dem gesamten Gefüge der innersekretorischen Drüsen Nur bei den Erkrankungen d

zustande nicht

große Zahl von

Teiles dieser H

Man hat auch z B bei dem Morbus Basedow von der Möglichkeit einer Dysfunktion einer endokrinen Drüse gesprochen Wenn wir unter Dysfunktion nichts weiter verstehen als eine fehlerhafte Funktion bei der die Hormonabgabe in unrichtigen Mengen und — was auch von Bedeutung ist — zur unrechten Zeit erfolgt so ist gegen diesen Ausdruck nichts einzuwenden In diesem Sinne können wir gerade bei den hypophysären Erkrankungen sehr gut von Dysfunktionszuständen sprechen Wenn aber darunter die Produktion eines fehlerhaften Hormons das in einem abwegigen Sinne biologisch aktiv ist verstanden werden soll so müssen gegen diese Anschauung schwere Bedenken erhoben werden Wir kennen wohl pathologische Vorgänge in denen die chemischen Umsetzungen von den normalen insoweit abweichen als Produkte die in der Norm weiter verbrannt oder ausgeschieden werden in dem Organismus verbleiben Wir

kennen aber aus der pathologischen Physiologie keinen Fall, in dem ein völlig anderer Weg eingeschlagen wird. Bevor wir also die Möglichkeit einer Dysfunktion in dem eben gekennzeichneten Sinne als möglich zugeben, wird man erst eindrucksvolle Beweise, am besten den direkten Beweis eines fehlerhaft gebauten und abwegig wirkenden Hormons verlangen. Diese Vorstellung ist auch deshalb unwahrscheinlich, weil

nur zu genau wissen,

Wirkungen völlig aufh

alle innersekretorischen

Hormone beruhen

Pathologisch-anatomisch sehen wir als Grundlage Adenome der spezifischen Drüsenzellen, relativ reife Carcinome, die auch *in ihrem morphologischen Bau* gewisse Kriterien der Drüsenzellen, von denen sie ausgehen, nachahmen, oder einen Schwund des spezifischen Drüsenepithels durch akute bzw. chronische Entzündungen, durch Tumoren oder Metastasen, durch Parasiten oder als Folge von thrombotischen bzw. embolischen Prozessen.

Nun erschöpft sich aber die Symptomatologie keiner Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen in dem Bild, das wir als einfache Folge der Hyper- und Hypoproduktion der Hormone zu erwarten hätten. Trotz weitgehender Übereinstimmung vieler Krankheitsbilder mit dem Zustand, wie wir ihn durch entsprechende Eingriffe im Tierversuche erzeugen können, sehen wir doch eine Reihe von Differenzen. Die Ursache liegt einmal in den Unterschieden der Emp

Schwierigkeit, allgemeine Dosierungsvorschriften zu geben, erinnert zu werden. Diese Schwankungen der Empfindlichkeit der Erfolgsorgane machen sich bei Hormonmangel naturgemäß genau so bemerkbar wie bei Hormonzufuhr. Die individuellen Unterschiede in dem klinischen Bild derselben endokrinen Krankheit finden so eine zwanglose Erklärung. Die Überproduktion von Thyroxin läßt bei dem einen Kranken die Herzbeschwerden, bei dem anderen die Erscheinungen von seiten des Magen- und Darmtractus mehr in den Vordergrund treten.

Es wurde in der Einleitung bereits betont, wie ungeheuer wichtig für die richtige Steuerung der vegetativen Funktionen die hormonale und nervöse Regulation ist. Wenn wir einmal vorgreifend das S. 49 zur Darstellung dieser Korrelationen gegebene Schema betrachten, so ersehen wir aus diesem, daß zwischen Inkretdrüse, Hypophyse und Zwischenhirn mehrfache Verbindungen vorliegen, welche die Hormonabgabe der peripheren Inkretdrüse in vielfacher Weise sichern. Bei diesem Prinzip der vielfachen Sicherung ist es zunächst nahezu unvorstellbar, aus welchen Gründen, selbst wenn einmal infolge einer Adenombildung eine Überproduktion eines *Hormons stattfindet*, dieses System nicht ausreicht, die Regulation aufrechtzuerhalten. Wir kommen damit notwendig zu dem Schluß, daß zu der *Entstehung einer innersekretorischen Erkrankung nicht nur eine mengenmäßig falsche Hormonproduktion gehört, sondern auch ein Versagen der Regulationen*. Außerdem muß sich die fehlerhafte Hormonproduktion wegen der bestehenden Korrelationen auf viele andere Teile des neuroendokrinen Systems auswirken. Somit bleibt die Störung nie auf eine Inkretdrüse beschränkt, sondern zieht alle übrigen Drüsen mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft. Hier liegt ein ganz wesentlicher Unterschied zu dem Tierversuch. Nachahmen können wir wohl die Minder- *oder Überproduktion eines Hormons*, aber im Tier

versuch trifft dies auf ein an sich intaktes System einer neuroendokrinen Regulation und kann sich infolgedessen gar nicht in völlig derselben Weise auswirken wie beim Menschen

Wir kommen also zu der Schlußfolgerung, daß eine *Labilität der neuroendokrinen Regulationen Voraussetzung für die Entstehung endokriner Krankheiten ist*

Endokrine Krankheiten kennen wir fast nur vom Menschen Je höher ein Lebewesen organisiert ist, desto größere Bedeutung gewinnen die vegetativen Korrelationen, aber auch desto empfindlicher, komplizierter und lebensnotwendiger werden sie Die endokrinen Erkrankungen spielen sich an dem ab, was E J KRAUS die „vegetative" Person genannt hat Das vegetative System und seine Zentren sind phylogenetisch der älteste Hirnabschnitt Sie sind dem Bewußtsein entzogen, das Bindeglied zwischen Körper und Seele und diejenige Stelle, an der die von außen kommenden Einflüße ihre notwendigen Rückwirkungen auf die vegetative Person ausüben Der Mensch ist im Gegensatz zu den Tieren mit dem Danaergeschenk des Bewußtseins und des Verstandes gesegnet Er hat beides dazu ausgenutzt, sich im Laufe der Jahrhunderte die Natur zu unterwerfen und dienstbar zu machen und sich selbst ein Dasein zu schaffen, das sich heute in einer Übertechnisierung, losgelöst von allen natürlichen Bindungen in einer künstlichen Umwelt abspielt Er schuf sich dadurch eine Unabhängigkeit, die seinen Verstand Eroberungen ungeahnten Ausmaßes

Daseinsbedingungen nicht mehr vollzogen So resultiert der nervöse Mensch von heute mit seiner besonderen Disposition zu Störungen der neuroendokrinen Regulation Die Krankheiten, die wir hier zu behandeln haben, sind also, wenn nicht ausschließlich, so doch vorwiegend Zivilisationskrankheiten Zu dieser Anschauung kommt auch ROOSEN, der darauf hinweist, daß sich im menschlichen Gehirn, da die Masse des Gehirns wegen der Geburtsschwierigkeiten begrenzt ist, das Großhirn auf Kosten des Zwischenhirns entwickelt Es ist vorwiegend der Hypothalamus der von dieser Rückbildung betroffen ist Mit diesem Vorgang steht nach ROOSEN einmal die Retardation in der menschlichen

beherrschen so liegt dies ohne weiteres auf der Hand Diese Zusammenhänge

Ausdruck R. STERNS von

en dabei aber nicht über

ion bestimmt sondern nur

wir heute als Konstitution

bezeichnen Die Gesamtheit der Einzelpersönlichkeit ihren äußeren Habitus,

Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Krankheiten.

A. Anatomie.

Die Hypophyse füllt die Grube des Türkensattels beim Erwachsenen völlig aus, so daß die im Röntgenbild darstellbaren Konturen dieses Sattels ungefähr

Chiasma opticum liegt dorsal von der Hypophyse, so daß das Chiasma nur in

lange intakt

gew

phy e

her l

allseitig umschlossen Diese Kapsel setzt sich aus drei Schichten zusammen, einer Außenschicht, dem Stratum periostale einer Mittelschicht, dem Stratum vasculare und einer Innenschicht, dem Stratum fibrosum, der eigentlichen Organ kapsel Die Dura hat nur Beziehungen zum Diaphragma sellae, in das sie sich mit einer Reihe von Fasern fortsetzt Zwischen Hypophysenkapsel und Dura bestehen keine Verbindungen

Das *Hypophysengewicht* schwankt zwischen 0,6 und 0,8 g BERBLINGER be rechnet es auf durchschnittlich 0,616 g auf Grund eigener Messungen wie An gaben der Literatur Das Hypophysengewicht ist bei Frauen großer als bei Mannern und nimmt mit dem Alter etwas ab Bekannt ist auch die von ERD

Zellen liegen in nzten Strängen Auf Grund des wir die Haupt zellen oder Chrc der zerfallen in Eosinophile und Basophile Das zahlenmäßige Verhaltnis gibt RASMUSSEN auf Grund eingehender Zahlung wie folgt an

Tabelle 2

	Hauptzellen	Eosinophile	Basophile
Mann	52% (34—66)	37% (23—59)	11% (5—27)
Frau, 42 Jahre (nicht gravide)	49—50	43—49	7
Nicht über 50	53—54	39—40	9

Nach BERBLINGER und BURGDORF ist das Verhaltnis Eosinophile Haupt zellen Basophile = 30 8 45 8 23 4

Die Anordnung der Zellenarten erscheint beim Menschen bei oberflachlicher

orderen Randabschnitten im Mittelfeld und mit einigen Zugen in der Grenz one zum Hinterlappen die Hauptzellen vorzugsweise in den Abschnitten zum wischenlappen

Die allgemein ublich gewordene Unterscheidung in chromophobe und chromo hile Zellen geht auf FLEISCH zuruck der damit das verschiedene Verhalten egenuber Chrom meinte Erstere Gruppe enthalt keine farbbaren Substanzen ı ihrem Protoplasma letztere hingegen farbbare und auch am ungefarbten chnitt bereits sichtbare stark lichtbrechende Granula Die weitere Unterschei ung in acidophile und basophile Zellen ist streng genommen unrichtig da sich veder erstere nur mit sauren noch letztere nur mit basischen Farbstoffen farben BENDA) Das verschiedene farberische Verhalten beruht also nicht auf den hemischen Differenzen auf welche die Namensgebung schließen laßt ROMEIS at jetzt den histologischen Verhaltnissen der Vorderhypophyse eine sehr ein ehende Studie gewidmet auf Grund welcher er zu dem Ergebnis kommt, daß vir in der Vorderhypophyse nicht 3 sondern 6 Zellarten unterscheiden konnen, on denen 5 sekretorisch tatig sind Zunachst gibt es eine undifferenzierte Zelle, lie sich besonders reichlich in der embryonalen Hypophyse findet und die Stamm elle aller weiteren Zellen des Vorderlappens ist Die Eosinophilen bezeichnet ROMEIS als α Zellen und die Basophilen als β Zellen Die 4 Gruppe sind die γ Zellen die fruher als Hauptzellen bezeichnet und mit den undifferenzierten Zellen in einer Gruppe zusammengefaßt wurden Diese Zellen zeigen in Azan oraparaten hellgrau bis hellviolett gefarbte Granula und zeigen alle Kriterien ktiv tatiger Drusenzellen Ferner lassen sich noch δ und ε Zellen unterscheiden Erstere enthalten bei der Kresazanmethode oder nach BERBLINGER BURGDORF gefarbt anilinblaue Granula im Gegensatz zu den violetten der β Zellen und etztere orangegelb bis ocker gefarbte Granula im Gegensatz zu den roten der α Zellen

In der anatomischen Literatur ist die Frage wieweit es sich bei den verschiedenen Zell arten nur um verschiedene Entwicklungsstadien ein und derselben Zelle handelt auch heute

Auf Grund der Beobachtungen beim Tier darf es auch fur die menschliche Hypophyse als sicher gelten daß die histologische Struktur insbesondere das zahlenmaßige Verhaltnis der drei verschiedenen Zellenarten zueinander in den versch

der

Neu

eine

Zahl zu In der Graviditat treten die als Schwangerschaftszellen bezeichneten

Zellen auf, die durch große, blasige Kerne und ein helles Protoplasma mit einer feinen eosinophilen Granulierung gekennzeichnet sind Änderungen im Involutionsalter sind nicht bekannt, obwohl in der Kastrationshypophyse auch beim Menschen die Vermehrung der eosinophilen Zellen nach BERBLINGER ein charakteristischer Befund ist Im Greisenalter nehmen die basophilen Zellen zu Außer

endokriner Drüsen Struk

krinen System hinweisen

(s auch Tabelle S 47)

eit der ersten

vom Haupt-

ital anlagert

en aufweisen

Ob sie mit ihnen identisch sind, ist noch eine strittige Frage, die aber von den meisten Autoren verneint wird Es handelt sich nach der Auffassung dieser Autoren (GUIZETTI, PIETSCH, BENDA) nicht um eine Fortsetzung des Hauptlappens, sondern um einen besonderen Abschnitt Diese Autoren lehnen auch die Auffassung von ASCHOFF und CAMERON ab daß es sich um einen Teil der Pars intermedia handelt ROMEIS tritt auch für die selbständige Natur dieses Hypophysenabschnittes ein und beschreibt die Tuberaliszellen als eine besondere Zellart, neben der vereinzelt typische *β Zellen des Vorderlappens vorkommen* Vom klinischen Gesichtspunkt aus ist die Kenntnis dieses Abschnittes wichtig, da sich gezeigt hat, daß er im Tierexperiment nach Hypophysenexstirpation wie bei Zerstörung der Hypophyse durch Tumoren vikariierend wuchert und in diesen Fällen sicher als Hormonproduzent in Frage kommt

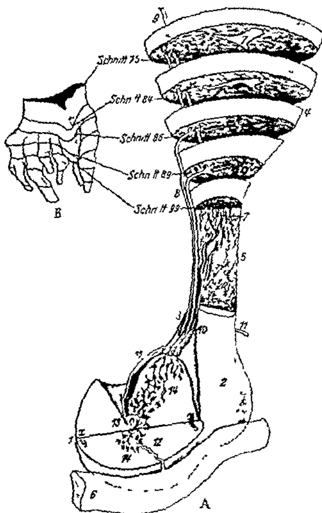
Der *Zwischenlappen* entwickelt sich nach den grundlegenden Studien von

Schimpanse und Mensch ist er nur noch als ein rudimentäres Gebilde vorhanden

Nur beim menschlichen Embryo wie beim Neugeborenen ist dieser Hypophysenabschnitt noch nachweisbar Beim Erwachsenen finden wir eine Zone, die als Grenzschicht oder Marksubstanz bezeichnet wird Die Frage, wieweit man beim Menschen noch berechtigt ist, diesen Abschnitt als funktionell selbständigen Hypophysenteil anzusprechen war lange umstritten Heute kann sie als erledigt gelten, nachdem ASCHOFF der lange Jahre für ihre Selbständigkeit eingetreten war, in allen wesentlichen Punkten der entgegengesetzten Auffassung BERBLINGERS zugestimmt hat Für die tierische Hypophyse kennen wir den Zwischenlappen nur als den Produzenten des Pigmenthormons Für die menschliche Hypophyse ist der Nachweis erbracht worden, daß das Pigmenthormon in den basophilen Vorderlappenzellen entsteht Dies entspricht der

marklosen Nervenfasern und einer besonderen Zellart, die als Pituicyten bezeichnet wird Die *Pituicyten* sind große Zellen mit ein bis mehreren weit verzweigten Fortsatzen, die in ihrem Inneren alle Merkmale sekretorischer Tätigkeit

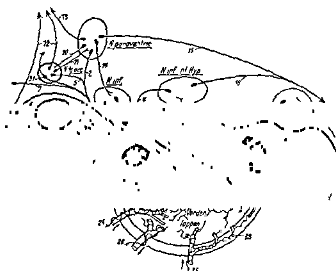
nehmen eine Richtung von der Hypophyse zum Zwischenhirn an Wislocki und King haben hingegen Versuche beigebracht, *aus denen sie auf eine entgegengesetzte Strömungsrichtung schließen* Die Frage ist noch nicht entschieden Wenn die letztere *Auffassung richtig ist, wurde die Hypophyse teils* arterielles, teils venoses Blut erhalten Vielleicht trifft Romeis das Richtige wenn er meint, daß je nach den Druckverhaltnissen eine Strömung in beiden Richtungen stattfindet Venenklappen, die die Stromungsrichtung steuern, wurden nicht gefunden Fumagalli hat auch fur den Menschen ein hypophysar infundibulares Pfortadersystem nachgewiesen



Die Nerven der Hypophyse stammen aus dem Plexus caroticus und gelangen zusammen mit den Gefaßen zu ihr Doch dringen die Fasern nicht sehr tief in das Organ ein, so daß man im Inneren des Vorderlappens kaum Nervenfasern antrifft (Rasmussen) Knopfartige Nervenendigungen oder eine *besonders feine Aufsplitterung konnten nicht gefunden werden* Nach Hillarp und Jakobsohn erhält der Vorderlappen *auch* Nervenfasern durch die Hypophysenkapsel die nicht sympathischen Ursprungs sind da sie nach Sympathicktomie nicht degenerieren Dieselben Autoren stellten fest daß die Pars intermedia ein sehr reichliches Nervengeflecht aufweist das in unmittelbarem *Zusammenhang* mit den nervosen Strukturen des Processus infundibuli steht Die Pars tuberalis zeigt ein Nervensystem das mit den venosen Pfortalgefäßen verläuft und sich auf demselben Wege bis in den Vorderlappen hinein verfolgen läßt Da diese Strukturen nach Exstirpation des Halssympathicus völlig intakt blieben, sind sie

nicht sympathischen Ursprungs Im Hinblick auf die Untersuchungen von West

den Gefäßen in das Organ gelangen und zum anderen durch die Fasern, die vom Zwischenhirn durch den Hypophysenstiel den Hinterlappen erreichen Letztere sind ungleich zahlreicher, Rasmussen schatzt ihre Zahl auf ca 50000 Der Hinterlappen ist so dicht von diesen Fasern durchflochten daß es nicht

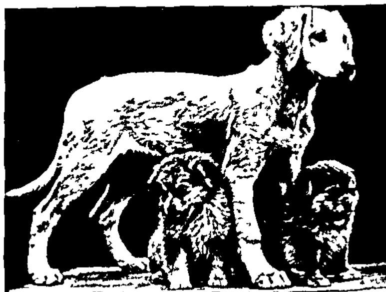


moglich ist, zu erkennen ob sie besondere Beziehungen zu den Pituicyten eingehen Sie ze
gend in den
zu den Zellen
Beziehungen

Tatsache, daß, wenn die Hypophyse wie bei der SIMMONDSschen Kachexie infolge thrombotischer Prozesse zu Grunde geht, sich ein unaufhaltsam zum Tode, führendes Siechtum entwickelt

II. Die Hypophysenhormone.

Nachdem 1921 LONG und EVANS das erste Hypophysenvorderlappenhormon — das Wachstumshormon — und 1927 ASCHHEIM und ZONDEK das von ihnen als







[illegible]

Prolan bezeichnete gonadotrope Hormon fanden, hat die Experimentalforschung eine sehr große Zahl von weiteren Hormonen aus der Hypophyse isoliert Nachdem noch vor einigen Jahren die Zahl der beschriebenen Wirkstoffe so groß war daß es kaum möglich erschien daß die Hypophyse sie alle als getrennte [illegible] Hor[illegible] [illegible]nisch [illegible]chen [illegible] und [illegible]

beim Tier im Zwischenlappen gebildete Intermedin bzw Melanophorenhormon Alle übrigen Wirkstoffe dürfen wir noch nicht als Hormone ansprechen Die nachfolgende Tabelle bringt eine Zusammenstellung in der die als gesichert anzusehenden Hormone durch Fettdruck hervorgehoben sind

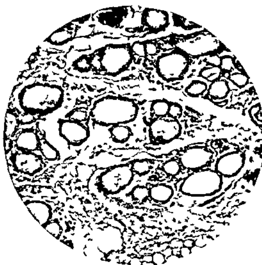
a) Die Hormone des Vorderlappens.

Die chemische Konstitution ist von keinem der Hypophysenhormone bekannt. Wir wissen nur, daß es sich bei allen Vorderlappenhormonen um Eiweißkörper handelt. Chemisch getrennt wurden das Wachstumshormon, das follikelstimulierende und das die interstitiellen Zellen stimulierende gonadotrope Hormon, das thyreotrope, das adrenalotrope oder corticotrope Hormon und das Prolaktin. Die wichtigsten physikalischen und chemischen Charakteristika zeigt die Tabelle 3, S. 29 nach EVANS.



a

Vom funktionellen Gesichtspunkt aus lassen sich die Vorderlappenhormone in zwei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe umfaßt die glandotropen Hormone, welche die Schilddrüse, die Gonaden und die Nebennierenrinde stimulieren. Zu derselben Gruppe dürfen wir wohl auch das Wachstumshormon oder chondotrope bzw. somatotrope Hormon sowie das Prolaktin rechnen. Die zweite Gruppe umfaßt die Stoffwechselwirkungen des Hypophysenvorderlappens, die zur Zeit noch schwer durchschaubar sind infolge der engen Verflechtung der Stoffwechselwirkungen mit den Wirkungen der von den glandotropen Hormonen abhängigen übrigen innersekretorischen Drüsen.



b

Abb. 4a, b.
a) Normale Rattenschilddrüse. b) Schilddrüse 10 Tage nach Hypophysektomie. Bindegewebsvermehrung, schmales Epithel.

1. Die glandotropen Hormone.

Die Hypophyse produziert eine Reihe von Hormonen, welche die Eigenschaft haben die peripheren endokrinen Drüsen in ihrer Tätigkeit zu stimulieren. Diese bezeichnen wir als die glandotropen oder adenotropen Hormone (im amerikanischen Schrifttum heute als „target hormon" bezeichnet). Für die Schilddrüse, die Keimdrüsen und die Nebennierenrinde darf die Existenz dieser Hormone heute als absolut gesichert gelten. Die Existenz des adrenalotropen, des parathyreotropen und pankreatropen

Follikel sowie die Bildung von Corpora lutea Die Anderungen, die gleichzeitig an Uterus und Vagina beobachtet werden, sind sekundarer Natur und durch die vermehrte Oestron- bzw Progesteronbildung ausgelost Die lang umstrittene Frage, ob diese zweifache Wirkung durch zwei verschiedene Hormone, ein Follikel stimulierendes (FSH) und ein luteinisierendes (LH) bewirkt wird, ist heute entschieden nachdem die chemische Trennung gelungen ist Beim erwachsenen Tier lost die Zufuhr der gonadotropen Hormone einen Dauer oestrus aus Die Ovarien zeigen reichlich Follikel und bestehen schließlich nur noch aus Gelbkorpern Wird die ubermäßige Zufuhr dieser Hormone fortgesetzt, so finden sich schließlich ein kleiner und atrophischer Uterus und cystisch degenerierte Ovarien, es kommt zu einer, hormonalen Sterilisierung ' Evans und Mitarbeiter spalteten aus der Hypophyse zwei Komponenten ab, eine, die auf den Follikel wirkt, FSH, und eine, die die interstitiellen Zellen des hypophysektomierten Tieres stimuliert (ICSH)[1] Sie wirken damit auf die Grundstrukturen der Keimdrusen, auf die die Keimzellen bergenden Gewebsteile (Follikel und Tubulusapparat) bzw auf die die Sexualhormone bildenden Abschnitte Die luteinisierende Wirkung ist — wie gleich noch zu besprechen sein wird — eine Kombinationswirkung beider Hormone Da die Sexualhormone, deren Bildung durch ICSH angeregt wird auch ihrerseits wieder einen Einfluß auf die Struktur der Keimdruse und der Anhangsdrusen nehmen, ist die Wirkung des ICSH sehr viel komplexer und erfolgt in engster Zusammenarbeit mit derjenigen des



g



h

Abb 4g h
g) Normaler Rattenhoden h) Hoden 10 Tage nach Hypophysektomie Schmaler Epithelsaum der Kanalchen keine Spermiogenese

[1] Die Identitat des ICSH mit dem LH kann nach Fevold heute als gesichert gelten nachdem der Evanssche Arbeitskreis dies zunachst bezweifelt hatte Squibb hat fur FSH die Bezeichnung Thylakentrin und fur LH Metakentrin vorgeschlagen

Tabelle 3 Chemische und physikalisch chemische Daten einiger Vorderlappenhormone (nach EVANS)

Hormone	Art	Molekulargewicht	Isoelektrischer Punkt	Schwefel %	Cystin %	Tyrosin %	Tryptophan %	Hexose %
[W]achstum	Ochse	44 300	6 85	1,30	1 7	4 3	0 92	0 0
[ ]reno	Schwein	20 000	4 70	2 33	6 0	2 5	0 54	0 0
[ ]tcotropes	Schaf	90 000	4 80	2 30	3 1	4 5	1 3	0 0
[L]actogenes	Schaf	26 500	4 70	1 79	3 1	5 7	1 3	0 0
Interstitiell zellstimulierendes	Ochse	26 500	5 73	1 79		4 5	1 0	4 5
Lutein	Schaf	40 000	5,73				3 8	2 8
	Schwein	90 000	4 60					
			7 45					

FSH Fur beide Hormone wurde ein hoher Reinheitsgrad erre[...]
tigsten chemischen Eigenschaften finden sich [...]

Die biologische Wirk[...]
nulosazellen beim hypo[...]
jenige die durch unreine[...]
tums bleibt bei Verwen[...]
Tier wird eine Zunahme des Gewichtes [...] Hormons vollig aus [...] ung des Uteruswachs[...]
apparates erzielt sowie ein Wachstum der Testes infolge Stimulierung des Tubulus
spricht fur eine Anregung der Testosteronbildung des ventralen Prostatalappens Beim mannlichen
hat sich als besonders empfindlich gegenuber kleinsten Mengen von Testosteron Der ventrale Prostatalappen Letzteres
erwiesen Beim hypophysektomierten Tier zeigen die Zellen der Theca interna
der Follikel eine sehr charakteristische Veranderung die von SELYE als Mangel
oder Radzellen bezeichnet wurden Diese Anderungen finden sich auch an den
LEYDIGschen Zellen des Hoden Sie verschwinden unter der Wirkung von Vor
derlappenextrakten aus denen der wirksame Stoff als ICSH isoliert und von dem
FSH abgetrennt wurde Beide Hormone entfalten aber ihre volle Wirkung erst
in der Zusammenarbeit So erfolgt eine Vergroßerung des Uterus erst bei Zusatz
kleinster Mengen von ICSH zu FSH Werden die Dosen von FSH erhoht so kommt
es zur Gelbkorperbildung Eine solche luteinisierende Wirkung kann allerdings
auch hervorgerufen werden durch Kombination von FSH mit anorganischen
Salzen oder Eiweiß doch sind die als Zusatz erforderlichen Mengen des ICSH so
gering daß man sicher von einer spezifischen Wirkung sprechen kann Eine
Steigerung der Wirkung des ICSH auf die interstitiellen Zellen laßt sich durch
Zusatz von FSH nicht erzielen ICSH ist das Hormon das die Sekretion der
Sexualhormone anregt Die Tatsache daß die volle Wirkung auf die Gonaden
erst durch Zusammenarbeit beider Hormone erzielt wird laßt die Frage noch
offen ob sie wirklich getrennt in der Hypophyse gebildet werden EVANS bejaht
diese Frage und weist darauf hin daß die verschiedenen Lebensphasen verschie
dene Quantitat n dieser Hormone erforderlich machen Die Hormone kommen
auch im Blut und im Harn vor Ihre Isolierung aus dem Blut ist noch nicht
gelungen Aus dem Harn ist s durchgefuhrt Im Männerharn fanden EVANS
und GORBMANN 1 0—4 5 R E pro Ltr FSH und ICSH etwa zu gleichen Teilen

Das gonadotrope Hormon des Schwangerenharns wird nicht in der Hypo
physe gebildet sondern in der Placenta Es wird daher als choriogenes Gonado
tropin bezeichnet Es entfaltet in erster Linie einen starken luteinisierenden

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Hormon	Autoren	Funktion	Bildungsort und Vorkommen
b) Intermedin	Zondek und Krohn (1932)	Ausbreitung der Erythrophoren der Elritze	Identitat beider Hormone fraglich Kommt im Liquor und Zwischenhirn vor
		3 Hinterlappen	
Hinterlappenhormone	Schafer (1895)	Blutdrucksteigerung	—
	Magnus und Schäfer (1901), Dale (1908), v d Velden (1913)	Diureseforderung (am narkotisierten Tier), Kontraktion des Uterus, Diuresehemmung beim Diabetes insipidus Kranken wie beim normalen Menschen Forderung der Chlorausscheidung	Hinterlappen
13 Oxytocin	Kamm und Mitarbeiter (1928)	Chemische Trennung in Oxytocin und Vasopressin	Kommen im Liquor und Zwischenhirn vor
14 Vasopressin	—	—	—
15 Adiuretin	Bottger (1935)	Hemmt die Wasserausscheidung, fördert die Kochsalzausscheidung	—

Effekt und ist beim hypophysektomierten Tier ohne Wirkung In dem Serum trachtiger Stuten finden sich auch große Mengen eines Gonadotropins, das beim hypophysektomierten Tier wirksam ist Beide Gonadotropine sind bereits weitgehend angereichert und gereinigt worden, so daß es heute moglich ist, einige Angaben uber ihre chemische Struktur zu machen Diese gereinigten Hormonpraparate enthalten große Mengen von Kohlenhydraten und Glucosamin Der Kohlenhydratgehalt beruht wahrscheinlich auf Anwesenheit von Mannose und Galaktose, er ist ein fur die Wirkung wichtiger Bestandteil und geht der Wirksamkeit parallel Das gonadotrope Hormon ist also ein Glykoprotein Die heute bekannten chemischen Daten zeigt die folgende Tabelle

Das thyreotrope Hormon. Durch die Zufuhr des thyreotropen Hormons wird die Schilddruse stimuliert Es treten histologisch alle die Kriterien auf, die wir heute als Zeichen einer Aktivitatssteigerung der Schilddruse ansprechen (s S 142) Im Tierversuch wie beim Menschen lassen sich Basedow Symptome bzw eine echte Basedowsche Krankheit provozieren Der Sauerstoffverbrauch steigt an, der Jodgehalt der Schilddruse nimmt ab, der Jodgehalt des Blutes zu, und die Leber verarmt an Glykogen Wird das Hormon thyreotoxischen Tieren verabfolgt, so bewirkt es eine starke Verschlechterung des Zustandes

Das Hormon kommt im Hypophysenvorderlappen vor und ist auch im Zwischenhirn, Liquor, Blut und Harn nachgewiesen worden Im Blut ist es nur in sehr kleinen Mengen vorhanden und verschwindet sehr rasch, wenn es in die Blutbahn injiziert wird (Loeser) Die Befunde uber das Vorkommen im Harn sind umstritten Nach Kastration nimmt der Gehalt der Hypophyse an diesem Hormon zu Es ist wahrscheinlich,

daß der Basedow bei Akromegalie sowie der postklimakterische Basedow mit einer Überproduktion dieses Hormons im Zusammenhang stehen

Senkungen des Grundumsatzes wie sie besonders bei der SIMMONDSschen Krankheit zur Beobachtung kommen hangen wahrscheinlich mit einer Minderproduktion dieses Hormons zusammen Auch in therapeutischer Hinsicht ist von dem thyreotropen Hormon in solchen Fällen mit Erfolg Gebrauch gemacht worden

Das corticotrope Hormon Corticotrope Extrakte bewirken bei unseren üblichen Laboratoriumstieren eine deutliche Verbreiterung der Nebennierenrinde *Die Atrophie der Nebennierenrinde beim hypophysektomierten Tier* laßt sich durch dieses Hormon verhindern bzw wieder aufheben REISS vermutete Beziehungen zwischen dem corticotropen Hormon und dem Fettstoffwechsel und eine Identität mit dem Lipoitrin das von RAAB beschrieben wurde Das corticotrope Hormon bewirkt weiter eine Reduktion der Thymusdruse,

[illegible]

scheidung mit dem Harn nach Injektion eines reinen corticotropen Hormonpraparates Einige Versuche von EVANS und Mitarbeiter machen auch Stoffwechselwirkungen wahrscheinlich Bei mit hohen KH Gaben gefutterten Ratten trat eine Glykosurie bei 6 von 7 Ratten auf (INGLE Li und EVANS) und bei diabetischen Ratten wurde eine Hemmung der Glykosurie erzielt Sehr bemerkenswert ist die Erzeugung eines Zwergwuchses bei jungen Ratten die MOON beschrieb ein Effekt der wahrscheinlich mit antagonistischen Wirkungen gegenuber dem Wachstumshormon in Zusammenhang steht

Auch in chemischer Hinsicht ist die Struktur des Hormons weitgehend aufgeklart Zu den Angaben der Tabelle 3 sei noch erganzt daß das Hormon verhältnismaßig stabil ist Es vertragt Temperaturen bis 100° und peptische nicht hingegen tryptische Verdauung Das corticotrope Hormon ist im Hypophysenvorderlappen in kleinen Mengen auch im Hinterlappen vorhanden Im Blut von Kranken mit Morbus Cushing und bei gewissen Formen der essentiellen

Tabelle 3 Analyse des choriogenen Gonadotropin (nach GURIN)

	MEYER	GURIN	et al
Biologische Aktivitat (FRIEDMANN Einheit/mg)	1000	3000	4000
C	—	50,06	50 42
H	—	7 03	6 93
N	12 0	12 1[illegible]	12 01
Zuckerverlust	17 90	16 02	16 22
Galactose	—	11 80	10 70
Hexosamine	7 93	6,32	5 29
Acetyl	3 42	3 01	—
Galaktose Hexosamin (molares Verhaltnis)		1 90	2 10
Acetyl Hexosamin (molares Verhaltnis)	1 80	2 00	—

Noch nicht ganz gelöst ist die Frage ob d [illegible]

sehr gering

bewirken eine Tonussteigerung der Capillaren des Uterus, des Darmes, der Gallenblase und der Ureteren. Sie lassen sich chemisch in zwei Fraktionen spalten, die als α- und β-Hypophamin oder als Oxytocin und Vasopressin bezeichnet werden. Das Oxytocin enthält denjenigen Wirkstoff, der den Uterus des nicht graviden Tieres und den Uterus unter der Geburt zur Kontraktion bringt. Der Uterus des graviden Tieres wird wahrscheinlich durch die Anwesenheit des Gelbkörperhormons vor den Wirkungen des Oxytocins geschützt. Obwohl der Nachweis des Oxytocins im Blut unter der Geburt noch nicht einwandfrei geglückt ist, ist es doch im höchsten Maße wahrscheinlich, daß eine Ausschüttung dieses Hormons für das Einsetzen der Wehen verantwortlich gemacht werden muß. Den ersten experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung erbrachten jetzt Fisher und Mitarbeiter. Nach Zerstörung der Verbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn atrophiert der Hinterlappen und enthält nur noch sehr geringe Mengen Oxytocin. Waren die Versuchstiere (Katzen) gravide, so waren sie nicht in der Lage, die Früchte normal auszustoßen oder zeigten zum mindesten ungewöhnlich lange Geburtsdauer.

Die zweite Komponente, das Vasopressin, enthält einen Stoff, der auf die Capillaren kontrahierend einwirkt und dadurch eine Blutdrucksteigerung zur Folge hat. Der Angriffspunkt des Hormons liegt wahrscheinlich unmittelbar an der Muskulatur, da die Wirkung auch am entnervten Gefäß nachweisbar ist, doch zeigte Leimdörfer, daß die Blutdrucksteigerung beim Tier auch bei intralumbaler Injektion momentan auftritt. Beim Menschen vermißte Cushing nach Injektion in die Gehirnkammern eine eindeutige Blutdrucksteigerung. Bei adrenalektomierten Katzen ist die Vasopressinwirkung nur abgeschwächt vorhanden (Marsovszky). Dies spricht für eine noch nicht näher geklärte Mitwirkung der Nebennieren beim Zustandekommen der Blutdrucksteigerung. Über die physiologische und pathologische Bedeutung des vasopressorischen Anteils ist noch wenig bekannt. Auf die vermutete Rolle dieses Hormons in der Genese der Eklampsie soll später noch hingewiesen werden. Am besten orientiert sind wir über die Wirkungen der 3. Komponente, des Adiuretins, die einer etwas näheren Erörterung bedürfen.

2. Adiuretin und die Steuerung des Wasserhaushaltes

Adiuretin findet sich bei der Trennung der Hinterlappenhormone überwiegend in der Vasopressinfraktion. Böttger hat 1937 darüber berichtet, daß ihm die Isolierung gelungen sei, doch liegen noch keine Bestätigungen dieser Angabe vor. Nach Heller lassen sich Vasopressin und Adiuretin durch Erhitzen innerhalb eines bestimmten pH-Bereichs trennen. Adiuretin ist resistenter. Heller gelangte so zu Lösungen, die auf 8 Teile Vasopressin 100 Teile Adiuretin enthielten. Es ist demnach wahrscheinlich, daß Adiuretin ein selbständiges Hormon ist. Adiuretin wirkt hemmend auf die Wasserausscheidung nach Wasserbelastung, dabei ist es gleichgültig, auf welchem Wege das Wasser vorher zugeführt wird. Ohne voraufgehende Wasserbelastung sind kleine Dosen ohne Einfluß, größere Dosen haben einen diuretischen Effekt. Letzterer ist beim narkotisierten Tier besonders ausgeprägt. Die Diureseforderung beim narkotisierten Tier ist ein schwer zu lösendes Problem. Nach Heller ist sie nur Folge des Gehaltes der Extrakte an Vasopressin, das die Durchblutung der Nieren drosselt. Nach Zerstören der Vasopressinkomponente wirkten die Extrakte, die Heller benutzte, auch am narkotisierten Tier antidiuretisch. Neben der Wasserausschwemmung bewirkt das Hormon eine starke Ausschwemmung von Kochsalz. Diese ist unabhängig von der Wasserausscheidung und auch beim kochsalzarm ernährten Tier nachweisbar. Der Blutwassergehalt ist auf der Höhe der Adiuretinwirkung stark vermehrt.

Zusammenhang steht. Ob es notwendig ist, ein weiteres selbständiges Hormon dafür verantwortlich zu machen, bleibt abzuwarten.

Beim Menschen ist die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Insuffizienz des Vorderlappens herabgesetzt. Dieser Befund wird nicht mit Regelmäßigkeit erhoben, ist aber doch so häufig, daß er diagnostisch verwertet werden kann. Beim hypophysenlosen Tier ist die spezifisch-dynamische Wirkung normal. Bei verminderter spezifisch-dynamischer Wirkung beim Menschen führt Zufuhr von Vorderlappenpräparaten zu einer Normalisierung.

b) Die Hormone des Zwischenlappens

c) Die Hormone des Hinterlappens

1. Oxytocin und Vasopressin

Die Aufspaltung der Hinterlappenextrakte in zwei, wahrscheinlich sogar drei selbständige Hormone ist bereits vor einer Reihe von Jahren gelungen. Doch hält VAN DYKE es für möglich, daß diese Aufspaltung erst durch die allgemein übliche Extraktion des Hinterlappens mit Essigsäure auftritt. Durch Untersuchungen roher Preßsäfte mit der Ultrazentrifuge konnte er feststellen, daß die hormonalen Wirkungen an einen Eiweißkörper gebunden sind, der sich absolut einheitlich verhält. Es ist somit möglich, daß die Aufspaltung in einzelne selbständige Hormone erst in unseren Laboratorien, nicht aber im Organismus vor sich geht. Dem scheinen aber Befunde von POTTS und GALLAGHER zu widersprechen, denen es ohne irgendwelche chemische Eingriffe lediglich mit Adsorptionsmethoden gelang, die beiden Komponenten zu trennen. Die Frage der chemischen Einheitlichkeit oder Verschiedenheit der Hinterlappenhormone ist einstweilen noch offen. Ohne damit in dieser Hinsicht etwas präjudizieren zu wollen, spricht man zur Kennzeichnung der 3 Wirkungskomponenten von Oxytocin, Vasopressin und Adiuretin. In chemischer Hinsicht gleichen die Hinterlappenhormone sich darin, daß sie alle hitzebeständig und beständig gegenüber Säuren sind. Durch Alkali werden sie rasch zerstört; sie sind außerdem sehr leicht adsorbierbar. Ihr Hauptangriffspunkt ist die glatte Muskulatur. Sie

irken eine Tonussteigerung der Capillaren des Uterus des Darmes der Gallenblase und der Ureteren Sie lassen sich chemisch in zwei Fraktionen spalten die als α und β Hypophamin oder als Oxytocin und Vasopressin bezeichnet werden Das Oxytocin enthält denjenigen Wirkstoff der den Uterus des nicht graviden Tieres und den Uterus unter der Geburt zur Kontraktion bringt Der Uterus des graviden Tieres wird wahrscheinlich durch die Anwesenheit des Gelbkorperhormons vor den Wirkungen des Oxytocins geschutzt Obwohl der Nachweis des Oxytocins im Blut unter der Geburt noch nicht einwandfrei gegluckt ist ist es doch im höchsten Maße wahrscheinlich daß eine Ausschüttung dieses Hormons fur das Einsetzen der Wehen verantwortlich gemacht werden muß Den ersten experimentellen Beweis fur die Richtigkeit dieser Auffassung erbrachten jetzt FISHER und Mitarbeiter Nach Zerstörung der Verbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn atrophiert der Hinterlappen und enthält nur noch sehr geringe Mengen Oxytocin Waren die Versuchstiere (Katzen) gravide so waren sie nicht in der Lage die Fruchte normal auszustoßen oder zeigten zum mindesten ungewohnlich lange Geburtsdauer

Die zweite Komponente das Vasopressin enthalt einen Stoff der auf die Capillaren kontrahierend einwirkt und dadurch eine Blutdrucksteigerung zur Folge hat Der Angriffspunkt des Hormons liegt wahrscheinlich unmittelbar an der Muskulatur da die Wirkung auch am entnervten Gefäß nachweisbar ist doch zeigte LEIMDORFER daß die Blutdrucksteigerung beim Tier auch bei intralumbaler Injektion momentan auftritt Beim Menschen vermißte CUSHING nach Injektion in die Gehirnkammern eine eindeutige Blutdrucksteigerung Bei adrenalektomierten Katzen ist die Vasopressinwirkung nur abgeschwächt vorhanden (MARSOVSZKY) Dies spricht fur eine noch nicht naher geklarte Mitwirkung der Nebennieren beim Zustandekommen der Blutdrucksteigerung Über die physiologische und pathologische Bedeutung des vasopressorischen Anteils ist noch wenig bekannt Auf die vermutete Rolle dieses Hormons in der Genese der Eklampsie soll spater noch hingewiesen werden Am besten orientiert sind wir uber die Wirkungen der 3 Komponente des Adiuretins die einer etwas naheren Erorterung bedurfen

2 Adiuretin und die Steuerung des Wasserhaushaltes

Adiuretin findet sich bei der Trennung der Hinterlappenhormone uberwiegend in der Vasopressinfraktion BOTTGER hat 1935 daruber berichtet daß ihm die Isolierung gelungen sei doch liegen noch keine Bestätigungen dieser Angabe vor Nach HELLER lassen sich Vasopressin und Adiuretin durch Erhitzen innerhalb eines bestimmten pH Bereichs trennen Adiuretin ist resistenter HELLER gelangte so zu Losungen die auf 8 Teile Vasopressin 100 Teile Adiuretin enthielten Es ist demnach wahrscheinlich daß Adiuretin ein selbstandiges Hormon ist A luretin wirkt hemmend auf die Wasserausscheidung nach Wasserbelastung dabei ist es gleichgultig auf welchem Wege das Wasser vorher zugeführt wird Ohne vorausgehende Wasserbelastung sind kleine Dosen ohne Einfluß größere Dosen haben einen diuretischen Effekt Letzterer ist beim narkotisierten Tier besonders ausgeprägt Die Diuresefórderung beim narkotisierten Tier ist ein schwer zu losen les Problem Nach HELLER ist sie nur Folge des Gehaltes der Extrakte an Vasopressin das die Durchblutung der Nieren drosselt Nach Zerstören der Vasooressinkomponente wirkten die Extrakte die HELLER benutzte auch am narkosierten Tier antidiuretisch Neben der Wasserausschwemmung bewirkt das ormon eine starke Ausschwemmung von Kochsalz Diese i t unabhängig von der asserausscheidung und auch beim kochsalzarm ernährten Tier nachweisbar r Blutwassergehalt ist auf der Hohe der Adiuretinwirkung stark vermehrt

Basedow zwanglos erklart Nach Thyroxin fanden CAMPBELL und Mitarbeiter verminderte gonadotrope Wirkung des Vorderlappens Die Korrelation Keimdruse ⇄ Schilddruse lauft also uber die glandotropen Hormone der Hypophyse Nach experimenteller Hyperthyreoidisierung findet sich haufig eine

Hormon sinkt beim nebennierenlosen Tier ab Nach Zufuhr von Nebennierenrindenextrakt ist der Gehalt an thyreotropem Hormon erhoht Die Korrelation Nebenniere ⇄ Schilddruse lauft also uber die glandotropen Hypophysenhormone

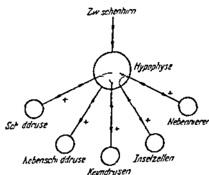


Abb 5 Schema der neuro-hormonalen Regulation der peripheren endokrinen Drusen.

Aus den Darlegungen ergibt sich eine Auffassung uber die endokrinen Korrelationen die am besten durch nebenstehendes Schema (s Abb 5) verdeutlicht wird Die Plus und Minuszeichen und die entgegengesetzt gerichteten Pfeile an den Verbindungslinien zwischen der Hypophyse und den ubrigen endokrinen Drusen sollen das antagonistische Verhaltnis zwischen den Hormonen der einzelnen Drusen und den glandotropen Hormonen der Hypophyse darstellen Normalerweise besteht zwischen diesen beiden Komponenten ein wohl aquilibrierter Gleichgewichtszustand Soweit bekannt sind

lation bedarf zu ihrer Wirkung nicht der Vermittlung des Nervensystems die nervose nicht der Vermittlung der Hormone Es gibt allerdings einige Befunde die dafur sprechen daß der Angriffspunkt der Hormone der peripheren Drusen nicht unmitte

gegenseitige

sammenarbeit

der nervose

Die zwischen dem Zwischenhirn und der peripheren Inkretdruse eingezeichnete direkte Verbindung bedarf noch einer besonderen Begrundung da es sich hier um einen strittigen Punkt handelt

Das Thyroxin hat nach uns

oxydationssteigernden Wirkung

zahl der nervosen und toxische

in Zusammenhang gebracht Eine Reihe von klinischen Beobachtungen deren

Bedeutung besonders in neuerer Zeit wieder erkannt und unterstrichen wird zeigt auch die Moglichkeit einer rein nervosen Entstehung einer Thyroxin uberproduktion Fur die Regulation der Keimdrusen ist die Frage der Existenz eines Sexualzentrums lange Jahre umstritten gewesen Es lag eine Reihe von Befunden vor die in diesem Sinne sprach es fehlte aber an einem schlussigen Beweis Dieser ist jetzt durch die Befunde von HOHLWEG WESTMAN und JACOBSOHN u a erbracht worden Wenn man beim Kaninchen Hypophyse und Zwischenhirn durch Elektrokoagulation voneinander trennt so bleibt die bei diesen Tieren post coitum auftretende Ausschuttung des den Follikelsprung bewirkenden gonadotropen Hormons aus Der von der Peripherie ausgehende Reiz lauft also uber das vegetative Nervensystem und wird von diesem zur Hypophyse geleitet und dort auf den hormonalen Weg umgeschaltet Fur die Korrelation Hypophyse—Schilddru e ist nach den Befunden von MOTILA die nervose Verbindung ohne Bedeutung denn die Korrelation bleibt in vollem Umfange gewahrt auch wenn der Hypophysenstiel durchschnitten ist D ese vollzieht sich demnach nach dem Schema Abb 5 diejenige zwischen Hypophyse und Keimdruse nach Schema Abb 6 Welcher der beiden Wege beschritten wird ist demnach verschieden und muß von Fall zu Fall gepruft werden

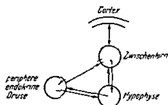


Abb 6
Schema der neuro-hormonal n Regulation der per pheren endokrinen Drüs n.

Betrachten wir nun noch einmal das eben gegebene Schema! Es laßt uns die Stellung des Hypophysenvorderlappens in einem etwas anderen Licht erscheinen Man hat bisher von dem Vorderlappen als von dem Motor gesprochen Unter einem Motor versteht man ein dauernd treibendes Agens Diese Vorstellung ist nicht richtig Wir sind eher berechtigt die peripheren Drusen als Motore anzusprechen Die Hypophyse hat lediglich die Aufgabe die Tatigkeit der peripheren Drusen aufeinander abzustimmen [illegible] Hormone in ihrer Wechselwirkung mi[illegible] der ubrigen Drusen entsprechen mehr [illegible] Zahnradern Die periphere Inkretdr[illegible] trieb des zentralen Motors sondern hat einen hohen Grad von Selbständigkeit Der beste Beweis fur die Richtigkeit dieser Auffassung sind die Verhaltnisse im Klimakterium D e Ovarien stellen aus Gründen die wir zur Zeit noch nicht kennen ihre Tatigkeit ein Obwohl sich der Hypophysenmotor heißlauft und schließlich dadurch daß hier ein Rad aus dem Getriebe herausgebrochen ist vollig in Unordnung gerat vermag er die Keimdrusen nicht zu neuer Tatigkeit anzuregen Wenn wir schon bei einem technischen Vergleich bleiben so mussen wir sagen Der Hypophysenvorderlappen ist die Schalttafel die zum Teil eine Autoregulation enthalt zum Teil von den vegetativen Zentren bedient wird

Das gegebene Schema laßt die vielfachen Sicherungen und Koppelungen die getroffen sind um die Tatigkeit der endokrinen Drusen zu uberwachen erkennen Keine Druse steht in einer restlosen Abhangigkeit sondern nur in einem Gleichgewichtszustand mit den nervosen und hormonalen Faktoren Diesen Gleichgewicht zustand wird man sich nicht als ein ruhendes sondern als ein standig in Bewegung befindliches System vorstellen mussen etwa in der Art eines chemi chen Gleichgewichtszustandes den wir gewohnlich durch zwei entgegengesetzt gerichtete Pfeile darstellen Dieses System ist so vielfach gesichert daß es die geregelte Funktion wahrend des Lebens garantiert Man

muß sich unwillkurlich die Frage vorlegen durch welche Bedingungen es uber haupt zu einer Storung der inneren Sekretion kommen kann Bei der Mehrzahl der endokrinen Erkrankungen erkennen wir heute immer mehr die Bedeutung der Konstitution (s S 9) Die Schwache einer endokrinen Konstitution findet sicher ihren Ausdruck in einer mangelhaften und fehlerhaften Funktion dieses Regulationssystems Bei einer guten Funktion ist es kaum vorstellbar daß dieses System einer mehrfachen Sicherung durchbrochen wird Die zwischen dem Gesunden und dem Kranken bestehenden Zwischenstufen wie sie als thyreotische Konstitution als Addisonismus usw bezeichnet werden wurden unter diesem Gesichtspunkt so zu deuten sein daß sich der Gleichgewichts zustand der Regulationen nicht in der Mitte sondern zur Peripherie bzw zu den Zentren hin verschoben einspielt

Auch bezuglich des primaren Sitzes einer endokrinen Erkrankung lassen sich aus dem Schema drei Moglichkeiten ableiten Die Storung kann in der Druse *(z B durch Adenome) in den Zentren (z B Morbus Basedow) oder in der* Hypophyse (Klimakterium) ihren Sitz haben Die resultierende Erkrankung

en ist immer in ihrem

Moment seinen Aus

Dasselbe psychische

Trauma das bei A einen Basedow auslost wirkt auch bei B ein der aber nicht erkrankt da seine Regulationen ausreichend arbeiten den sicher auch bei ihm erfolgenden Hormonstoß abzufangen

II. Die Funktionen des Zwischenlappens.

betrachtlichen Mengen vorhanden es wird von den Vorderlappenzellen gebildet Die Frage ob zwei verschiedene pigmentwirksame Hormone ein Erythrophoren hormon oder Intermedin und ein Melanophorenhormon existieren ist zur Zeit noch ungeklart und in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung

Über die Funktionen des Pigmenthormons beim Saugetier und insbesondere beim Menschen wissen wir noch wenig Eine Reihe von Autoren glaubt daß es sich bei diesem Hormon um ein entwicklungsgeschichtliches Überbleibsel handelt dem eine Funktion nicht mehr zukommt Ich kann mich dieser Auffassung nicht anschließen Das Pigmenthormon gehort neben dem Adrenalin zu den phylogenetisch altesten Hormonen die wir kennen Neuere zoologische Unter suchungen haben sogar ergeben daß bei Wirbellosen Farbwechselhormone vorkommen die bei Wirbeltieren dieselben Reaktionen auslosen wie das Pigment hormon der Hypophyse Gehen wir in der Tierreihe aufwarts so stellen wir fest

Hormons nachweisbar

on nicht

um Teil

in nicht unerheblichen Mengen vorhanden Wahrend wir sonst immer beobachten daß Organe die im Laufe der Entwicklung ihre Funktion einbußen verkummern und zuruckgebildet werden ist dies fur den Zwischenlappen nicht nachweisbar Nur beim Menschen und bei den hoheren Affen sind diejenigen Hypophysen abschnitte denen beim Tier die Bildung des Hormons zukommt sehr mangel

haft ausgebildet dafur aber haben Vorderlappenzellen die Produktion des Hormons ubernommen Es ist schlecht vorstellbar daß der sonst so ökonomisch arbeitende Organismus sich hier den Luxus der Bildung eines Hormons leistet, das keine Funktionen mehr hat KABELITZ hat nachgewiesen daß die Harnfarbstoffbildung durch Injektion von Melanophorenhormon vermehrt wird Er vermutet uberhaupt eine Beziehung des Hormons zur Pigmentbildung Auch auf die Befunde von RODEWALD sei hingewiesen daß im Blut von Carcinomkranken gegen das Melanophorenhormon Antistoffe auftreten deren Bedeutung allerdings noch vollig unklar ist RODEWALD versuchte eine Carcinomreaktion aus diesem Verhalten aufzubauen

Bei Amphibien und Fischen erfolgt bei der Anpassung des Auges an die Dunkelheit eine Ruckwanderung des Pigmentes das so den Zapfenapparat fur das Dunkelsehen freigibt Diese Pigmentwanderung wird durch das Melanophorenhormon gesteuert So lag es nahe zu prufen ob nicht auch ein Einfluß des Hormons auf das menschliche Auge nachweisbar ist Es zeigte sich in der Tat daß das Einträufeln von Melanophorenhormon in den Bindehautsack des menschlichen Auges die Dunkeladaptation beschleunigt (JORES) Uber Wirkungsweise und Angriffspunkt des Hormons im Auge ist noch nichts bekannt

Bei den Kaltblutern hangt die Bildung und Ausschuttung des Pigmenthormons mit den Lichtreizen die den Opticus treffen zusammen Dieselbe anatomische Verbindung zwischen Opticus Zwischenhirn und Hypophyse findet sich auch bei allen Saugetieren und beim Menschen (s Abb 2) Die Saugetiere und der Mensch sind in einem viel hoheren Maße als wir es bisher angenommen haben von dem Licht und dem Lichtwechsel wie auch den großen Jahresperioden in der Belichtung abhangig Die umfangreichen Untersuchungen von BISSONETTE und BENOIT haben den eindeutigen Nachweis erbracht daß die jahresperiodische Tatigkeit der Keimdrusen bei Vogeln und bei einem Saugetier dem Frettchen von der Zunahme bzw Abnahme des Lichtes mit den Jahreszeiten gesteuert wird Die Steuerung erfolgt uber das Sehorgan und die Hypophyse

Es gibt noch eine große Zahl weiterer Perioden fur die eine Abhangigkeit von dem Lichtwechsel sehr wahrscheinlich ist Hierher gehoren die gesamten tagesperiodischen Vorgange Bei diesen handelt es sich um Phänomene die von den niedersten bis zu den hochsten Tieren nachweisbar sind Der Gehalt der Hypophyse an Pigmenthormon zeigt auch bei Saugetieren einen deutlichen Wechsel in der Abhangigkeit von dem Licht Nachts tritt in dem Blut des Menschen eine Substanz in vermehrtem Maße auf die in ihrem chemischen Verhalten dem Pigmenthormon gleicht also wahrscheinlich mit ihm identisch ist Beim Menschen sinkt die Korpertemperatur in der Nacht ab und der Blutzucker steigt an Die intracerebrale Injektion von Pigmenthormon bewirkt beim Kaninchen einen Blutzuckeranstieg und Temperaturabfall (JORES) Aus allen diesen Beobachtungen mochte ich schließen daß das Pigmenthormon auch beim Saugetier und Menschen der Ubertrager von Lichtreizen auf das hormonale System ist Die oben zitierten Beobachtungen von BISSONETTE und BENOIT zeigen daß die Wirkungen der Lichtreize nicht nur das Pigmenthormon betreffen sondern zum mindesten auch die Bildung des gonadotropen Hormons beeinflussen Außerdem ist es wahrscheinlich daß zwischen Auge und Melanophorenhormon noch eine direkte funktionelle Verbindung besteht Bei niederen Tieren wird ein Teil der Dunkelanpassung des Auges durch eine Wanderung des Netzhautpigmentes von der Hell zur sog Dunkelstellung bewirkt Diese Wanderung laßt sich beim Frosch experimentell durch Melanophorenhormon unter bestimmten Bedingungen erzeugen Beim Menschen bewirkt das Einträufeln einer

Lösung des Hormons eine Verkürzung der Adaptationszeit Beim Kaltblüter wie Warmblüter ist der Gehalt der Hypophyse an Melanophorenhormon von der Belichtung unmittelbar abhängig Diese Befunde sprechen eindeutig für die engen Beziehungen zwischen dem Sehorgan und dem Melanophorenhormon

Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluß *Der Hypophysenzwischenlappen* bzw diejenigen Abschnitte die beim Menschen vikariierend für dessen

funde zum erstenmal den Weg, auf dem das Licht in das endokrine System und damit in viele Lebensvorgänge eingreift

III. Die Funktionen des Hinterlappens und die Beziehungen der Hypophyse zum Zwischenhirn.

Die Entstehung der Hinterlappenhormone in dem neurogenen Gewebe die enge anatomische Verbindung zwischen Hinterlappen und dem Zwischenhirn der Nachweis der Hormone im Liquor sowie deren starke Wirkungen bei intra cerebraler Applikation, sprechen eindeutig dafür, daß ihr Angriffspunkt an den Zwischenhirnzentren gelegen ist CUSHING hat durch sehr eindrucksvolle Versuche am Menschen gezeigt,

die Vaguszentren einwirken

den Hinterlappenhormonen u

dem Adrenalin und dem Sympathicus vorliegen, wieder neu aufleben Wir müssen uns nur dabei bewußt bleiben, daß eine strenge Scheidung zwischen Vagus und Sympathicuszentren nicht durchführbar ist und daher weder die zentrale *Applikation von Hinterlappenhormonen noch die von Adrenalin in* diesem Sinne reine Versuchsergebnisse zeitigt Die Bedeutung des Oxytocins für den Wehenverlauf unter der Geburt wird heute kaum noch bezweifelt obwohl es aus methodischen Gründen trotz vielfacher Bemühungen bis heute noch nicht gelungen ist dieses Hormon unter der Geburt einwandfrei im Blut oder Harn nachzuweisen Es ist ein weiteres noch ungelöstes Problem ob dieses Hormon noch andere Wirkungen hat da es sich in der Hypophyse aller Tiere zu allen Zeiten findet allerdings in der Hypophyse von Kaninchen wie ich zusammen mit TSCHIMMER zeigen konnte zurzeit der Gravidität eine Vermehrung aufweist Die Wirkungen auf die glatte Muskulatur anderer Hohlorgane wie die Gallenblase des Darmes und des Ureters ist einstweilen nur ein pharmakologisches Faktum *über dessen praktische Bedeutung wir keine Aussagen machen können* Über die physiologische Bedeutung des Vasopressins wissen wir noch nichts Zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes ist es jedenfalls sicherlich nicht erforderlich und es ist daher kaum möglich die Hochdruckkrankheit mit diesem Hormon in eine Beziehung zu bringen Die Aufgabe des Adiuretins ist weitgehend erforscht darüber wurde oben (s S 41 ff) bereits ausführlich berichtet

Experiment und Klinik haben gezeigt daß das Zusammenspiel der Hypophyse mit dem Zwischenhirn für die Regulation sämtlicher Stoffwechselvorgänge von Bedeutung ist Hypophysäre Stoffwechselstörungen können entstehen wenn die

Hypophys

haben D

Gründen

Läsion eine Stoffwechselstörung nicht notwendig zur Folge haben Unklar bleibt ferner aus welchem Grunde sich bei für unsere Begriffe völlig gleicher anatomi

scher Lokalisation das eine Mal eine Polyurie, das andere Mal eine Fettsucht ent-

endokrinen System von großer Bedeutung sind, wurde bereits dargelegt So sind

Folge, wie auch umgekehrt

D. Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems.

I. Allgemeines.

Die Krankheiten der endokrinen Drüsen lassen sich meist zwanglos unter dem … Bei den Erkrankungen des … herlei Gründen nicht mögl… diese beruhen immer nur, … sind häufi… an… derer Hormone, wie der gonadotro… Zahl der Hypophysenhormone ist dieser … Es ist durchaus vorstellbar, daß diese Hormone in ihrer Bildung voneinander abhängig sind und daß die vermehrte Produktion einer Gruppe mit verminderter einer anderen verbunden ist Des weiteren läßt sich das Schema der Hyper- und Hypofunktionszustände auf die hypophysären Krankheiten nicht anwenden, da viele Hypophysenhormone nur im engsten Zusammenspiel mit den übergeordneten nervösen Zentren produziert werden und ihre Funktionen ausüben Eine Erkrankung in diesem System hat nicht notwendig ein Plus oder Minus einer bestimmten Funktion zur Folge Überblicken wir die in Frage kommenden Krankheiten so sehen wir ein buntes Bild in dem sich zahlreiche Symptome kombinieren und überkreuzen Eine Systematik in diese Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder zu bringen ist schwierig

Die Hauptaufgabe der Hypophyse und ihrer Hormone ist, wie im Voraufgehenden gezeigt wurde die Regulation des endokrinen Systems und wichtiger Stoffwechselvorgänge Die Klinik zeigt daß bei allen Erkrankungen der Hypophyse derartige Regulationsstörungen das Bild beherrschen Keine dieser Störungen findet sich nur bei einer der hypophysären Erkrankungen, sondern kann bei allen vorkommen Wir können nur sagen, für gewisse Erkrankungen ist diese Form der *Regulationsstörung ein obligates für andere ein fakultatives Symptom* Die Störung des Wasserhaushaltes in Form von Polyurie ist ein obligates Symptom derjenigen Erkrankung die nach diesem Hauptsymptom Diabetes insipidus genannt wurde Es findet sich als fakultatives Symptom relativ häufig bei den Hypophysentumoren bei der Dystrophia adiposogenitalis, etwas seltener bei der Akromegalie der Akromikrie dem Zwergwuchs, dem Riesenwuchs und sehr selten bei der SIMMONDSschen Kachexie Als Ausdruck der Korrelationsstörungen des endokrinen Systems sei als Beispiel die Keimdrüsenfunktion herausgegriffen Über und Unterfunktionszustände kommen vor Für die Akromegalie, den Riesenwuchs Zwergwuchs, die SIMMONDSsche Kachexie, die

gibt als Tiefendurchmesser den Mittelwert von 8 mm und als Querdurchmesser einen solchen von 10 mm an Abweichungen nach unten besagen nichts die obere Grenze liegt bei 10 bzw 12 mm Andere Autoren wie CAMP geben 5—16 und 4—12 PANCOAST 6—12 und 5—10 mm an LOBENZ legt seiner Meßmethode der Sella das Verhaltnis des Sella Durchmessers zur Lange der Schadelbasis zu Grunde und kommt damit zu einer sicher besseren und zuverlassigeren Beurteilung Zwischen beiden Großen besteht eine feste Beziehung Die Lange der vorderen Schadelbasis schwankt im Alter von 20—50 Jahren zwischen 5—9 cm die der Sella zwischen 10—15 mm Die Ausmessung der Sella fuhrt zu den zuverlassigsten Resultaten wenn sie vergleichend bei ein und demselben Menschen durchgefuhrt wird wahrend die absoluten Zahlen nur mit Vorsicht zu werten sind Besonders schwierig sind diese Verhaltnisse bei der Großenbeurteilung der Sella kindlicher Schadel



Abb 7 Normale Sella und Sinus sphenoidalis

Vom 24 Lebensjahr ab kann mit konstanten Verhaltnissen gerechnet werden Bei Hydrocephalus int wie bei allen Prozessen die einen vermehrten Hirndruck verursachen finden sich besonders bei dem noch leichter formbaren kindlichen Schadel Werte die außerhalb der oberen Streuung liegen

Eine kleine Sella laßt nur mit großter Vorsicht auf eine kleine Hypophyse schließen In letzter Zeit hat jedoch BOKELMANN auf Grund ausgedehnter Untersuchungen festgestellt, daß eine kleine Sellaprofilflache doch in etwa 60% aller Falle kleinen Hypophysen sonst mittelgroßen niemals aber großen entspricht Erfand weiter, daß in den Fallen mit kleinen Sellaprofilflachen (unter 62 qmm) bei Frauen sehr haufig gleichzeitig ein Hypogenitalismus vorlag Besonders schwierig ist die Beurteilung im kindlichen Alter Hier trifft man haufig Varianten die nicht als normal gelten konnen, obwohl Funktionsstorungen der Hypophyse sie nicht notwendig zu begleiten brauchen In der letzten Zeit haben JAENSCH und seine Schule sich sehr um eine Klarung der Großenverhaltnisse der Sella beim wachsenden Menschen bemuht In systematischen Untersuchungen mittels einer Standardmethode der Messung haben sie



Abb 8 Occipito-frontale Aufnahme Das Dorsum sellae auf das Stirnbein projiziert Die vordere und hintere Wand der Sella sämtliche Proc clinoidei sind einzeln gut sichtbar

[illegible] Sinne der bekannten hypophysären Krankheitsbilder

Abb 9 Acidophiles Adenom Dichte Wände Hypertrophie der Proc clin bec acromegalique Enger Eingang

Abb 10 Chromophobes Adenom Ballonierte Sella Atrophie der Wände Verdünnung der Proc clin Erweiterter Sellaeingang

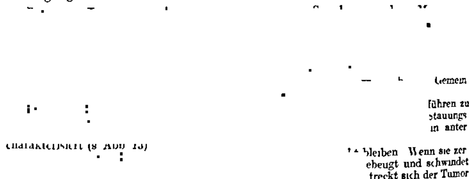
sondern fanden sich auch bei tetanoider und myxodematoser Konstitution MARX HESSE und NEUMANN haben jetzt eine sehr sorgfältige und eingehende Untersuchung uber die praktisch wichtige Frage wieweit eine kleine Sella Ruckschlusse auf einen Unterfunktionszustand der Hypophyse gestattet durchgefuhrt Sie kommen auf Grund der anatomischen Nachprufung zu der Feststellung daß zwischen Sella und Hypophysengroße eine direkte Beziehung besteht doch entspricht die Sellaprofilfläche nicht dem Sellavolumen bzw dem Hypophysengewicht Damit lassen sich alle oben zitierten Befunde nicht mit Sicherheit im Sinne einer Minderfunktion der Hypophyse werten Es kommt ihnen praktisch keine Bedeutung zu

1/1

Abb 11 Suprasellare Geschwulst Die Erweiterung ist im Eingang und im Sagittaldurchmesser der Sella am stärksten Verhältnismäßig stark zerstört sind die Proc clin post und das Dorsum.

Unter den Formabweichungen spielen die sog Bruckenbildungen der Sella das sind Kalkeinlagerungen in den die Processi clinoidei verbindenden Bandern der Dura eine besondere Rolle Die Bruckenbildungen fand FARBEROW in 10% aller seiner Schadelaufnahmen BOCKELMANN in 50% seiner Patientinnen mit hypophysar bedingter genitaler Dystrophie Der Bedeutung der Sellabrucke hat die Schule JAENSCH eine besondere Studie gewidmet (SCHNEIDER) Nach diesen Befunden ist die Sellabrucke unter allen Umstanden ein pathologisches Symptom das immer gemeinsam mit konstitutionellen Besonderheiten sowie korperlich seelischen Abweichungen von der Norm verbunden ist Die Sellabrucke ist nach den Feststellungen von MARX

Bei den infrasellaren Tumoren handelt es sich meistens um bosartige Tumoren die von dem Epipharynx ausgehen und sehr rasch in das Keilbein einwachsen Sie lassen sich dann als Schatten in der Keilbeinhohle unmittelbar erkennen (s Abb 12) Mitunter kann der ganze Sinus verschattet sein Die Knochenstruktur des Keilbeins wird vollig zerstort, die Hinterwand des Sinus sphenoidalis unterbrochen Wachst die Geschwulst von unten her in die Sella so bleiben Dorsum und Proc clin post zunachst intakt Zerstorungen der Sella und Opticusschadigungen treten erst dann auf wenn die Geschwulst den Sellaeingang uberragt



Außer den eben besprochenen Geschwulsten verursacht auch ein Hydrocephalus internus (Abb 15) Anderungen an der Sella Dorsum und Proc clin post werden infolge des vermehrten Druckes atrophisch Gleichzeitig wird der Eingang der Sella weiter Die Sella ist insgesamt flach und seicht Der Sinus sph ist nicht abgeflacht

c) Die Schadigungen der benachbarten Nerven.

Tumoren der mittleren Schadelgrube schadigen in erster Linie den Opticus und das Chiasma opticum Je nach der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors sind bei den engen anatomischen Beziehungen aber auch Schadigungen des Oculomotorius des Trochlearis, des Trigeminus und des Olfactorius moglich und gelegentlich auch beobachtet worden Praktisch spielen diese gegenuber derjeni … Infolge der besonderen topographis … Hypophyse entwickelt sich in der … rankungen eine *bitemporale Hemianopsie* Sie wurde z B von HIRSCH in 84% aller Falle gesehen Es scheint uberflussig auf die Einzelheiten ihrer Entstehung einzugehen da die Form der Sehnervenkreuzung im Chiasma als bekannt vorausgesetzt werden darf und sich entsprechende Abbildungen in jedem einschlagigen Lehrbuch finden Außer der bitemporalen Hemianopsie ist noch eine große Zahl anderer Storungen des Sehvermogens moglich Die anatomischen Beziehungen des Chiasmas zur Hypophyse sind nicht konstant und die Tumoren entwickeln sich nicht immer vollig … moglich SCHÄFFER und D … Schad … die be …
Die Abb 16a—d nach DE SCHWEINITZ erlautern die wichtigsten Ergebnisse In 5% der Falle ist das Chiasma vor, in 12% direkt uber; in 79% etwas hinter und in 4% vollig hinter der Hypophyse gelegen Am haufigsten finden wir demnach das Chiasma mit den dorsalen Abschnitten dem Dorsum sellae aufliegend Zwischen Chiasma und der Hypophyse ist ein Zwischenraum vorhanden der bis zu 10 mm betragen kann Der Hypophysenstiel liegt nach

DE SCHWEINITZ in 83% der Fälle unmittelbar vor dem Chiasma, in 17% etwas dahinter. Auch das Diaphragma ist in seiner Stärke und die Öffnung zum Durchtritt des Hypophysenstiels in ihrer Größe erheblichen Schwankungen unterworfen. Alle diese Variationen in den topographischen Beziehungen Hypophyse—Chiasma erklären ohne weiteres die große Zahl der möglichen Varianten der Gesichtsfeldausfälle bei hypophysären Tumoren. Auch zentrale Skotome sind sogar als Frühsymptom beobachtet worden. Im Beginn derartiger Erkrankungen kann der Opticus völlig normal sein, auch dann, wenn schon erhebliche Gesichtsfeldausfälle zu konstatieren sind. Im Laufe der Zeit entwickelt sich eine

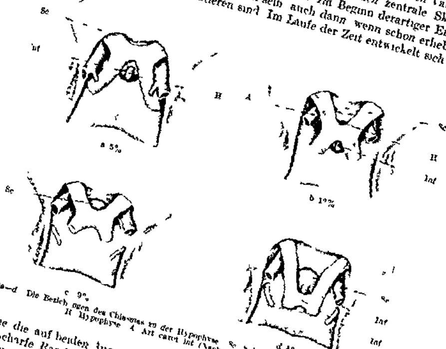


Abb. 16a—d. Die Beziehungen des Chiasmas zu der Hypophyse. Sc Sulcus chiasmatis. Inf Infundibulum. H Hypophyse. A Art. carot. int. (Nach DE SCHWEINITZ.)

Atrophie, die auf beiden Augen verschiedene Grade erreicht. Ödeme der Papille und unscharfe Ränder sind nicht ganz selten, hingegen gehört eine Stauungspapille zu den allergrößten Ausnahmen. Das Auftreten einer Stauungspapille ist bei Hypophysentumoren immer ein Zeichen dafür, daß der Tumor größere Ausdehnungen angenommen hat und in das Gehirn eingewachsen ist. Praktisch von großer Bedeutung sind die Frühsymptome. Das Sehvermögen für Farben ist zuerst aufgehoben. Die typische bitemporale Hemianopsie entwickelt sich immer in den oberen äußeren Quadranten zuerst, schreitet dann langsam fort auf die unteren äußeren und erst später auf die inneren. Akute Verschlechterung und gelegentlich auch Besserung des Sehvermögens kommen vor und sind die Folge von Erweichungen bzw. Blutungen. Die Prognose der Gesichtsfeldstörungen ist selbst dann, wenn schon eine Opticusatrophie vorliegt, noch gut, wenn es gelingt, den Tumor durch Röntgenbestrahlung oder operatives Vorgehen zu beseitigen. LOBECK macht auf die sehr häufigen Gefäßspasmen aufmerksam, die er bei Fällen von Hypophysentumoren auch dann beobachtet hat, wenn keine Blutdrucksteigerung vorlag. Sie führen gelegentlich nur zu vorübergehenden zentralen Skotomen oder auch nasalen Gesichtsfeldeinschränkungen.

Aus der Literatur ergibt sich, daß die endokrinen Störungen auf die Bestrahlung rascher und besser reagieren als die Einschrankung des Sehvermogens, doch ist *letzteres fur die ganze Beurteilung ein wichtiges Symptom*, da es unmittelbar von der Ausdehnung des Tumors abhangt Die Erfolge, welche die operative Behandlung hier zu verzeichnen hat, sind besser als die der Rontgenbestrahlung Die Rückbildungsfähigkeit einer Storung des Sehvermogens hangt von der Dauer ihres Bestehens ab HARE und DYKE haben gute Erfolge erzielt wenn
als 1 Jahr bestand Leider
und nach sehr viel lange
PFAHLER und SPACKMANN
so vorgeschritten waren, daß ein Erfolg nicht mehr erwartet werden konnte Wahrend und nach einer Rontgenbestrahlung ist eine ständige Kontrolle, insbesondere des Sehvermogens erforderlich (Etwa monatliche Untersuchungen)

Kranke mussen mindestens 1 Jahr hindurch beobachtet werden, da gerade nach Rontgenbestrahlung die Gefahr eines Rezidivs sehr groß ist *Schädigungen als Folge der Rontgenbestrahlung wurden noch nicht gesehen* Daher ist der Versuch einer Bestrahlung in der Mehrzahl der Falle immer gerechtfertigt

Auch die *Bestrahlung mit Radium* ist verschiedentlich erfolgreich versucht worden HIRSCH hat Einlegen des Radiums in die Keilbeinhohle empfohlen
ch
und
und
Meningitis sind als Folge der Radiumbestrahlung beobachtet worden

2 Operative Therapie

muß betont werden, daß es
Hirnoperationen heute Sache
viel hoherem Maße von den
ur laßt erkennen, daß die Dauererfolge des operativen Vorgehens besser sind als die der Strahlenbehandlung Doch sind die Gefahren ungleich großer So fordern die meisten Autoren *zunachst eine Rontgenbestrahlung Ein Zeitraum von 2 Monaten, in dem* die Entscheidung fallt ob die Bestrahlung Erfolg verspricht oder nicht, bedeutet fur das operative Vorgehen in den me
zur sofortigen Operation ist nur bei
alarmierenden Hirndrucksymptomen
einen cystischen Tumor, so kann e
meistens nicht von Dauer ist Die
mit Radium ist angezeigt wenn der
daß er strahlensensibel ist Das großte
on HENDERSON aus der CUSHINGschen
wird das transfrontale Vorgehen be
zten 10 Jahren nur 2,4 %. Die Todesfalle waren zur Halfte durch intrakranielle Ausbreitung der Tumoren bedingt

Nach der Operation wurde immer noch eine Bestrahlung durchgeführt Bei dem Auftreten von Rezidiven hat sich die Nachoperation durchaus bewährt Die Operation bessert die allgemeinen Tumorsymptome und die Sehstörungen meist sehr, die endokrinen Störungen hingegen weniger gut

III. Die Akromegalie.

a) Vorkommen Die Akromegalie ist eine keineswegs seltene Erkrankung Im 20—30 Lebensjahr häuft sich der Krankheitsbeginn deutlich Zwischen Männern und Frauen besteht kein Unterschied

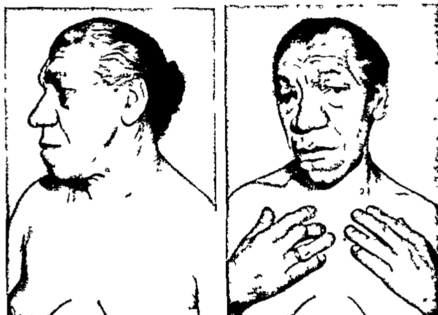


Abb 17a und b 6 jährige Frau mit ausgeprägten akromegalen Veränderungen

Eine bestimmte Konstitution scheint Voraussetzung für die Krankheitsentstehung zu sein Über Erbfaktoren ist sehr wenig bekannt Man wird ihnen keine allzu große Bedeutung zumessen dürfen Immerhin liegen einige Beobachtungen vor Die von ARNOLD der 2 Brüder die von FRÄNTZEL der Vater und Tochter und die von A FRÄNKEL STADELMANN und BENDA die Vater und 3 Geschwister erkrankt fanden LEWIS beobachtete eineiige Zwillinge die aus einer Familie mit zahlreichen großen Menschen stammten von denen einer

stische Symptom die Vergrößerung der gipfelnden Teile zum Ausdruck (s Abb 17) Diese Vergrößerung und gleichzeitig Vergröberung findet sich im Gesicht an den Händen und Füßen Nase Lippen insbesondere die Unterlippe und Ohren werden groß und plump Die Augenbrauengegend die Jochbeine und

nicht zu fassen ist. Die basophilen Zellen sind meistens vermindert. Die Verminderung der basophilen Zellen wird als morphologischer Ausdruck für die Minderproduktion des gonadotropen Hormons angesprochen.

Für die Beteiligung der Zwischenhirnzentren an der Erkrankung bestehen wenig Anhaltspunkte. In der Mehrzahl der Fälle ist die Akromegalie sicher eine rein hypophysäre Erkrankung. Doch zeigt die Beobachtung von POLLAK und besonders die von CAMPAILLA, der die Akromegalie bei einer Patientin mit mesencephalen Symptomen auf dem Boden einer luischen Erkrankung beschrieb, daß gelegentlich auch die vegetativen Zentren für die Störung verantwortlich gemacht werden können. Die seltene Kombination der Akromegalie mit Fettsucht oder mit Diabetes insipidus sprechen auch in diesem Sinne.

Die Ursache des partiellen Hyperpituitarismus bei der Akromegalie ist in der Mehrzahl der Fälle nicht zu klären. Nicht ganz selten wird eine Lues gefunden. Die Frage der traumatischen Entstehung ist gelegentlich erörtert worden. Es finden sich in der Literatur einige Fälle, in denen ein Trauma als auslösende Ursache erwähnt wird.

d) Verlauf und Formen. Die Krankheit entwickelt sich im allgemeinen sehr langsam. Das erste Zeichen, das von den Kranken bemerkt wird, ist die Beobachtung, daß ihnen ihre Schuhe und Handschuhe zu eng werden und schließlich, insbesondere für erstere, so große Nummern erforderlich werden, wie sie im Handel nicht erhältlich sind. Auch das Weiterwerden der Zahnlücken infolge des Wachstums des Unterkiefers kann als Frühsymptom auftreten. Die Vergröberung und Veränderung des Gesichtes vollzieht sich allmählich und wird erst bemerkt, wenn schon stärkere Grade erreicht sind. Der Ablauf in einzelnen Schüben ist häufiger als eine kontinuierliche Entwicklung. Stillstand ist in jedem Stadium möglich. Der Grad der Ausbildung der Störung ist sehr verschieden. Nach PARKES WEBER soll die Dickenzunahme des Gesichts, des Halses und der Hände bei Krankheitsbeginn im mittleren Lebensalter besonders ausgeprägt sein. Mitunter sind die Knochen, zuweilen Haut und Bindegewebe oder die Eingeweide am meisten betroffen. Überwiegend einseitige Ausbildung ist sehr selten gefunden worden (z. B. LACAILLE). Während die Stoffwechselstörungen einem Wechsel unterliegen, ist die Wachstumsstörung keiner Rückbildung fähig. Liegt ein malignes Adenom zu Grunde, so führt die Krankheit in 3—4 Jahren zum Tode.

Einige besondere Verlaufsformen verdienen noch Erwähnung. Entgegen der Theorie, daß eine Überproduktion des Wachstumshormons in der Jugend zum Riesenwuchs und nach Abschluß des Wachstums zur *Akromegalie* führt, sind immer wieder Fälle, auch zum Teil ohne Riesenwuchs, *im Kindesalter* beschrieben worden (FALTA). In der Weltliteratur finden sich 25 einwandfreie Fälle, deren Beginn vor dem 15. Lebensjahr lag. Diese Frühakromegalie ergibt meistens eine schlechte Prognose. Bemerkenswert ist, daß alle Zeichen der Akromegalie vorhanden sind, nur ein Riesenwuchs fehlt. Es ist sogar ein vorzeitiger Epiphysenschluß beschrieben worden. Auch bei diesen jugendlichen Individuen stellt ein eosinophiles Adenom die Ursache dar.

Von der gewöhnlichen Form der Akromegalie hat man den *akromegaloiden Typ* und den *Akromegaloidismus* abgetrennt. Unter akromegaloidem Typ versteht man Menschen, die, ohne je manifest zu erkranken, doch gewisse akromegale Züge tragen, wie Größe, groben Knochenbau, große Hände und Füße, großen Unterkiefer. Dieser akromegaloide Typ ist meist familiär. Praktische Bedeutung kommt ihm nicht zu, da er eine noch als normal anzusprechende Variante darstellt, die nur selten zu einer manifesten Erkrankung führt.

beide Erkrankungen gemeinsam vorkommen handelt es sich auch in konstitutioneller Hinsicht um Mischtypen

Knocherung Die Saulenschicht das ist die Wachstumszone des Knorpels nahe der Knochengrenze die bei fortschreitendem Wachstum in Knochengewebe übergefuhrt wird zeigt bei Überproduktion des Hormons eine verstarkte Ausbildung Bei fehlender Hormonzufuhr *schreitet der normale Verknocherungsprozeß nicht fort* die Knorpelzone verharrt im Ruhestand So erklart sich die Tatsache daß beim hypophysaren Riesen wie beim hypophysaren Zwerg noch offene Epiphysenfugen bestehen und mikroskopisch die Saulenschicht erhalten bleibt Bei der Akromegalie finden wir eine starke Wucherung des Rippenknorpels des einzigen Knorpels der beim Erwachsenen noch bestehen bleibt Der akromegale Erwachsene aber hat bloß die Rippen eines Riesen er ist eben ein Riese nur soweit er kann (ERDHEIM) Außer den Knorpelveranderungen des Akromegalen findet sich noch eine starke Vermehrung des Bindegewebes Dies laßt auf eine weitere Wirkung des Wachstumshormons auf das Mesoderm schließen (MARBURG) Den letzten Beweis fur die Bedeutung des Wachstumshormons in der Entstehung der Krankheit liefert der Tierversuch Es ist beim Hund gelungen durch langer dauernde Injektionen des Wachstumshormons ein der Akromegalie vollig ahnliches Krankheitsbild hervorzurufen (s Abb 24) Es ist jedoch bemerkenswert daß dieser Versuch nur bei einigen *Hunderassen so* bei der Bulldogge und beim Dackel gelungen ist Dieser Umstand weist auf die Bedeutung des besonderen Konstitutionsfaktors hin wofur ja auch beim Menschen *viele Anhaltspunkte vorhanden sind vor allem das gehaufte* familiare Auftreten der Erkrankung

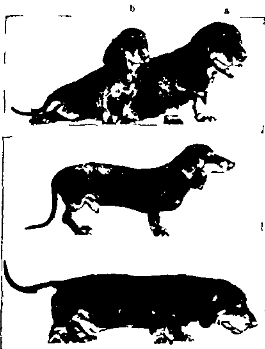


Abb 24 a Akromegaler Riesenwuchs eines Dackels b Kontrolltier (Nach H M EVANS und Mitarbeiter)

Pathologisch anatomisch findet sich in 46% aller Falle ein gutartiges eosinophiles Adenom In einem kleinen Prozentsatz liegen Adenoepitheliome und maligne Adenome vor Sie zeigen ebenfalls Zellen vom eosinophilen Typ Eine bloße Zunahme der eosinophilen Zellen sah BERBLINGER Sehr wichtig ist auch die Feststellung von ERDHEIM der ein eosinophiles Adenom bei vollig intakter Hypophyse in der Rachendachhypophyse fand Es bleiben jedoch einige sichere Falle ubrig in denen ein Befund an der Hypophyse vermißt wurde (VENTRA GOLDSCHMIDT) Man wird annehmen mussen daß hier ein Hyperfunktionszustand vorgelegen hat der mit unseren heutigen Methoden morphologisch

nicht zu fassen ist Die basophilen Zellen sind meistens vermindert Die Verminderung der basophilen Zellen wird als morphologischer Ausdruck fur die Minderproduktion des gonadotropen Hormons angesprochen

Fur die Beteiligung der Zwischenhirnzentren an der Erkrankung bestehen wenig Anhaltspunkte In der Mehrzahl der Falle ist die Akromegalie sicher eine rein hypophysäre Erkrankung Doch zeigt die Beobachtung von POLLAK und besonders die von CAMPAILLA, der die Akromegalie bei einer Patientin mit mesencephalen S
daß gelegentlich
gemacht werden
sucht oder mit

Ursache erwahnt wird

d) Verlauf und Formen. Die Krankheit entwickelt sich im allgemeinen sehr langsam Das erste Zeichen, das von den Kranken bemerkt wird, ist die Beobachtung, daß ihnen ihre Schuhe und Handschuhe zu eng werden und schließlich, insbesondere fur erstere, so große Nummern erforderlich werden, wie sie im Handel nicht erhältlich sind Auch das Weiterwerden der Zahnlücken infolge des Wachstums des Unterkiefers kann als Fruhsymptom auftreten Die Vergroberung und Veranderung des Gesichtes vollzieht sich allmahlich und wird erst bemerkt, wenn schon starkere Grade erreicht sind Der Ablauf in einzelnen Schuben
jedem St
schieden
und der
gepragt
oder die
ist sehr s
storungen einem Wechsel unterliegen, ist die Wachstumsstorung keiner Ruckbildung fahig Liegt ein malignes Adenom zu Grunde, so fuhrt die Krankheit in 3—4 Jahren zum Tode

Einige besondere Verlaufsformen verdienen noch Erwahnung Entgegen der Theorie, daß eine Überproduktion des Wachstumshormons in der Jugend zum Riesenwuchs und nach Abschluß des Wachstums zur *Akromegalie* fuhrt, sind immer wieder Falle, auch zum Teil ohne Riesenwuchs, *im Kindesalter* beschrieben worden (FALTA) In der Weltliteratur finden sich 25 einwandfreie Falle, deren Beginn vor dem 15 Lebensjahr lag Diese Fruhakromegalie ergibt meistens eine schlechte Prognose Bemerkenswert ist, daß alle Zeichen der Akromegalie vorhanden sind, nur ein Riesenwuchs fehlt Es ist sogar ein vorzeitiger Epiphysenschluß beschrieben worden Auch bei diesen jugendlichen Individuen stellt ein eosinophiles Adenom die Ursache dar

Von der gewohnlichen Form der Akromegalie hat man den *akromegaloiden Typ* und den *Akromegaloidismus* abgetrennt Unter akromegaloidem Typ versteht man Menschen die ohne je manifest zu erkranken doch gewisse akromegale Zuge tragen wie Große groben Knochenbau große Hande und Fuße, großen Unterkiefer Dieser akromegaloide Typ ist meist familiar Praktische Bedeutung kommt ihm nicht zu da er eine noch als normal anzusprechende Variante darstellt die nur selten zu einer manifesten Erkrankung fuhrt

Der meist herabgesetzte Grundumsatz deutet auf eine Unterfunktion der Schilddrüse, die gelegentlich so starke Grade annehmen kann, daß eine hypophysär-myxödematöse Mischform entsteht. Die spezifisch-dynamische Wirkung ist meist vermindert. Die Kohlenhydrattoleranz ist häufig erhöht und bei Belastungen findet sich eine tiefe hypoglykämische Nachschwankung. Über die ungewöhnliche Kombination einer wahrscheinlich hypophysären Wachstumshemmung im 11. Lebensjahr mit einem Diabetes mellitus hat GLATZEL berichtet.

Die Kombination des Zwergwuchses mit Dystrophia adiposogenitalis ist häufig, die mit Magersucht bis zu dem Bilde der Kachexie selten beobachtet worden.

Diabetes insipidus oder Polyurie sind gelegentlich vorhanden. Nykturie und Enuresis nocturna wurden von BARKER beschrieben.

Neben den Störungen der Körperproportion und der Wachstumshemmung weisen die Kranken ein bei weitem älteres Aussehen auf als ihrem wirklichen Alter entspricht. Die *Haut*, insbesondere die des Gesichtes, wird wegen ihrer eigenartigen, runzeligen Beschaffenheit als *Geroderma* bezeichnet. Es gibt aber auch Fälle, in denen ein jugendlich zartes Aussehen sehr lange bewahrt wird. Nach v. KUP ist das Verhalten der Epiphyse dafür verantwortlich. Bei einer Vergrößerung der Epiphyse kommt es zu vorzeitigem Altern. Die Behaarung bleibt zart und fein. Die Lanugobehaarung ist oft erhalten.

Liegt der Erkrankung ein Tumor zugrunde, so sind Störungen des Sehvermögens, Gesichtsfeldeinschränkungen und Opticusatrophie nicht selten (s. S. 60).

Als weiteres Charakteristikum gerade im Gegensatz zu dem myxödematösen Zwergwuchs, wird völlig normale Psyche wie normale geistige Entwicklung von allen Beobachtern hervorgehoben. Auch die körperliche Leistungsfähigkeit leidet nicht.

b) Pathologische Anatomie und Ätiologie. Pathologisch-anatomisch liegen dem Krankheitsbild die verschiedensten Prozesse zugrunde. Bei den Fällen die klinisch mehr in die Gruppe des Infantilismus gehören fand sich bei normalem Hypophysengewicht nur ein Mangel an chromophilen, insbesondere basophilen Zellen, die als Ausdruck einer Reifungshemmung der Hypophyse gedeutet wurden. Am häufigsten sind Hypophysentumoren, die vom Hypophysengang ausgehen oder auch Tumoren der Nachbarschaft der Hypophyse, die durch Druck die Hypophyse schädigen. Auf die Beteiligung des Zwischenhirns bei der Entstehung der Krankheit weist eine Beobachtung von BERBLINGER hin. Er fand einen Zwischenhirntumor bei histologisch normalem Hypophysenvorderlappen und hält die Entstehung der Krankheit durch Zerstörung übergeordneter Zwischenhirnzentren oder durch eine Leitungsunterbrechung zwischen Hypophyse und mesencephalen Zentren für möglich. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht auch die sehr instruktive Beobachtung von APITZ, der einen klassischen Fall von hypophysären Zwergwuchs bei Leitungsunterbrechung zwischen dem Zwischenhirn und einer weitgehend normalen Hypophyse fand. Dieser Fall ist auch insofern interessant, als er zeigt daß es sich bei dieser Krankheit nicht einfach um ein Stehenbleiben der Entwicklung auf einer bestimmten Altersstufe handelt, sondern um einen „disharmonischen Infantilismus". Die Knochenkerne verhielten sich wie diejenigen eines 14jährigen, die Epiphysenfugen wie die eines 18jährigen, die Hoden wie die eines Säuglings, die geistige Entwicklung entsprach dem Alter, die inneren Organe zeigten bereits eine Altersinvolution. Als Ursache ist auch bei Zwergwuchs gelegentlich die [illegible] ntale Lues beobachtet worden.

c) Verlauf und Prognose. Grad u [illegible] örung sind von dem Zeitpunkt des Auftr [illegible] wie Ver

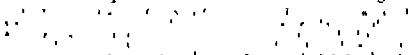
schlechterungen mit Umschlag in ein kachektisches Stadium kommen vor

Die Prognose der Erkrankung richtet sich nach dem zugrunde liegenden anatomi chen Prozeß Sie wird bei Tumoren sehr viel ernster zu stellen sein als bei dem Infantilismus Bei fruh einsetzen ler Therapie ist ein weitgehender Ausgleich der Wachstumshemmung heute mit Sicherheit zu erzielen

d) Diagnose un l Differentialdiagn
nen Fallen nicht schwierig wenn
mit normaler Psyche kin llichen
entwicklung vorliegt Die Rontgenau
auf lecken kann ist wichtig Es muß nacl drucklich davor gewarnt werden eine kleine Sella als Zeichen einer Atrophie der Hypophyse aufzufassen (s S 76) Gegenuber dem primordialen Zwergwuchs unterscheidet sich der hypophysare dadurch daß ersterer bereits bei der Geburt vorhanden ist und daß das Individuum abgesehen von seiner Korpergroße eine normale Entwicklung durchmacht mit normaler Genitalentwickl ing und Verknocherung der Epiphysenfugen zur rechten Zeit Gegenuber dem myxodematosen Zwergwuchs ist die Abgrenzung durch das charakteristische Aussehen wie die geistige Storung leicht Schwierig wird die Unterscheidung nur bei den obenerwahnten hypophysar myxodemato en Mischformen

e) Therapie Liegt ein Hypophysentumor vor so kann die Rontgenbestrahlung auch eine Besserung der Wachstumsstorung bewirken soweit der Tumor strahlensensibel ist (s S 63) In den ubrigen Fallen kommt eine Hormonbehandlung in Frage Wie Mitteilungen besonders in der amerikanischen Literatur eindeutig belegen ist es durch eine Behandlung mit Wachstumshormon moglich eine hypophysare Wachstumsstorung völlig zu beheben Wenn diese schonen Erfolge wie sie z B ENGELBACH und SCHÄFER erzielten heute noch bis zu einem gewissen Grad
zwei Grunden Die u ıs zur
Vorderlappengesamtextrakte
erfolgreiche Therapie nicht ausreicht Die amerikanischen Erfolge wurden mit Spezialpraparaten des Wachstum hormons erzielt Zum anderen ist es dem Arzt zu wenig bekannt daß das Wachstumshormon oral unwirksam ist und
ch uber min
Konsequenz
in eklatanter
Erfolg ausbleibt Die amerikanischen Mitteilungen zeigen eindeutig was praktisch heute in dieser Hinsicht bereits erreicht werden kann Man kann evtl auch daran denken die Behandlung mit Hypophysenhormonen durch Schilddrusen oder Nebennierenrindenpraparate zu unter tutzen insbesondere dann wenn in dem klinischen Bild Zeichen vorhanden sind die auf eine Hypofunktion auch dieser endokrinen Drusen hinweisen

VII Basophiler Pituitarismus. Morbus Cushing.



Mitteilung von CUSHING ist dieses Krankheitsbild vielfach beobachtet worden

bei Thymuscarcinom, wies diese Veränderungen *in den basophilen Zellen* auf. Auch von anderer Seite wurden diese Befunde bestätigt und überdies ermittelt, daß diese Veränderungen unter anderen Umständen nicht vorhanden sind,

THOMPSON und EISENHARDT *finden sie in 63 Fällen 58mal* und berichten, daß in den restlichen 5 Fällen das Cushing-Syndrom nicht besonders ausgeprägt bzw. unvollständig gewesen sei. Demgegenüber scheint es mir von untergeordneter Bedeutung, wenn diese Veränderungen gelegentlich, so von JAKOBI und TIGGES, vermißt oder von RASMUSSEN bei einem Arrhenoblastom gefunden wurden. Wir dürfen also heute sagen, daß der für die CUSHINGsche Krankheit charakteristische Befund in der Hypophyse nicht das basophile Adenom, sondern die hyaline Degeneration der basophilen Zellen nach CROOKE ist. CROOKE selbst fand diese Änderungen noch nach unvollständiger Hypophysektomie in den zurückgebliebenen Resten von Rattenhypophysen und schließt aus dieser Beobachtung, daß es sich

Morbus Cushing Veränderungen in den Nuclei paraventricularis und neigt dazu auch dazu, die CROOKEsche Veränderung der Basophilen als degenerativ aufzufassen.

Es kann sicher keinem Zweifel unterliegen, daß in dem klinischen Bild des Syndroms viele Symptome für eine erhöhte Aktivität der Nebennierenrinde sprechen. Als Zeichen der Überfunktion dieser Drüse dürfen wir werten den erhöhten Blutdruck, die Hypertrichosis, die Striae und die Veränderungen im Mineralhaushalt. Die CUSHINGsche Krankheit ist damit, worauf besonders ANDERSON und HAYMAKER hinweisen, in vieler Hinsicht das Gegenstück zum *Morbus Addison*. Die pathologisch-anatomischen Befunde lehren uns indessen, daß eine Rindenhypertrophie oder Rindenadenome zwar häufig nachweisbar sind, doch insgesamt nicht so häufig wie Veränderungen im Hypophysenvorderlappen. Verhältnismäßig oft finden sich Hypophysen- und Nebennierenrindenadenome miteinander kombiniert. Isolierte Vergrößerungen der Nebennierenrinde waren nach TESSERAUX in 50 Fällen nur viermal vorhanden. FREYTAG beschrieb sogar einen Fall von Cushing-Syndrom, bei dem eine Atrophie der Nebennierenrinde vorlag. Nehmen wir noch hinzu, daß das klinische Bild des *Interrenalismus* mit dem Cushing-Syndrom nicht völlig übereinstimmt, so befriedigt die von vi ... daß die CUSHINGsche Krankheit Folg

zahl der Symptome wird sicher durch eine ... rindenhormonen ausgelöst, nur daß die androgenen Substanzen, die das klinische

Bild des Interrenalismus prägen, beim Morbus Cushing offenbar keine Rolle spielen. Das Hypophysenzwischenhirnsystem ist sicher an der Entwicklung des Krankheitsbildes nicht unbeteiligt. Dies gilt besonders für die Symptome der Fettsucht mit der eigenartigen die Krankheit charakterisierenden Anordnung des Fettes, die durch eine rein hormonale Überproduktion wohl kaum erklärt werden

Wir kommen also zusammenfassend zu folgender Auffassung der Genese des Krankheitsbildes. Zunächst sind sich alle Autoren darüber einig, daß die Fülle der verschiedenen Symptome nur durch die Annahme einer pluriglandulären Störung erklärt werden kann. Das ist zweifellos zutreffend. Hypophyse, Nebennierenrinde, Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Inselzellen können in das krankhafte Geschehen mit verflochten sein. Das größte Interesse beanspruchen aber die Hypophyse und die Nebennierenrinde. Es gibt zweifelsfreie Fälle von Cushing-Syndrom, die durch ein Nebennierenrindenadenom ausgelöst wurden. Eine Nebennierenrindenhypertrophie, ausgelöst durch das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens, muß aber dieselben Symptome bewirken. Eine Substanz in dem Blut von Cushing-Kranken, die dieselben biologischen und chemischen Eigenschaften besitzt wie das corticotrope Hormon, habe ich in vielen Fällen nachweisen können. Die Frage nach dem primären Sitz der

dahin, daß der Hyperfunktionszustand der basophilen Zellen die allgemeine Tumorbereitschaft fördert. Er stützt sich bei dieser These auf eine interessante eigene Beobachtung, bei der eine Frau vorübergehend den für Morbus Cushing typischen Symptomenkomplex entwickelte und nach $1^1/_2$ Jahren der Beschwerdefreiheit erneut erkrankte unter dem Bild eines Interrenalismus mit Virilismus, das die Folge eines Carcinoms der Nebennierenrinde war.

Über die Ursache der Erkrankung ist einstweilen noch nichts bekannt. Es fällt nur auf, daß die Kranken aus Familien stammen, in denen Fettsucht vorkommt und selbst zu dem vollblütigen und zur Fettsucht neigenden Typ gehören.

d) Formen. Das Cushing-Syndrom kommt auch im Kindesalter vor. Es sind bis jetzt 13 Fälle in der Literatur beschrieben worden. Besonders eindrucksvoll sind die Beobachtungen von ZISCHE, dem ich die beifolgenden Abbildungen verdanke (s. Abb. 32). Die Bilder zeigen das Cushing-Syndrom bei einem 2jährigen Kinde. Alle charakteristischen Symptome waren ausgeprägt vorhanden. Als Ursache fand sich ein Adenom der rechten Nebenniere. Veränderungen an den basophilen Zellen des Vorderlappens wurden vermißt. Anderen einschlägigen Beobachtungen lagen basophile Adenome, ein eosinophiles Adenom, ein Carcinom der Thymus und der Nebennierenrinde zu Grunde. Wir sehen also auch im Kindesalter bezüglich der Ätiologie der Erkrankung ähnliche Verhältnisse wie beim Erwachsenen. Das Symptomenbild ist einheitlich, der pathologisch-anatomische Befund wechselt.

adenome) oder von ihrer Nachbarschaft und erst sekundar die Hypophyse schadigen Des weiteren sind als Ursache beschrieben Cysten, Schußverletzungen, Schädelbasisfrakturen, basale Meningitis, Lues, Encephalitis, letztere evtl als Folge von Infektionskrankheiten (Scharlach, Keuchhusten, Gelenkrheumatismus, Meningitis epidemica, Typhus, Angina, Hydrocephalus internus) Da dicht hinter dem Dorsum wichtige Zentren fur die Trophik liegen und der Hypophysenstiel bogenformig uber das Dorsum hinwegzieht, halt RAAB es fur moglich, daß ein plumpes, steil gestelltes Dorsum sellae eine Dystrophia adiposogenitalis auslosen

endokrine Genese angenommen Die 1920 ausgesprochene Ansicht BERBLINGERS, daß Hypophyse und Zwischenhirn

lich

tum

wiegen

d)

spontane Ruckbildung ist moglich Es gibt Formen, in denen die Fettsucht, und andere, in denen die genitale Dystrophie ausbleibt Neben Fallen, die relativ rasch infolge eines malignen Tumors zum Tode fuhren, kennen wir solche, die sich uber Jahre hin erstrecken, und andere, die nur eine Fettverteilung nach dem FROHLICHschen Typ aufweisen, im ubrigen aber zu den Gesunden zahlen Die Prognose ist abhangig von dem zugrunde liegenden Krankheitsprozeß wie von dem Erfolg der Therapie MARX unterscheidet eine bosartige und gutartige Form, erstere ist sehr viel seltener als letztere Bei der bosartigen Form sind die Symptome sehr ausgepragt vorhanden sie ist therapieresistent Erwachsene gehoren fast immer zu diesem Typ

gehende, konstitutionell bedingte

neigt spontan zur Ruckbildung K

Die Falle sprechen gut auf die Therapie an

e) Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ist in den Fallen, in

dnung

schwer,

fferen

dismus

ne zur

Der

wuchs

BAUER macht auf eine Verwechslung mit fetten aber sonst ganz normalen Kindern aufmerksam bei denen die Fettverteilung der bei Dystrophia adiposogenitalis entspricht DZIERZYNSKI hat auf denselben Sachverhalt hingewiesen und einige Falle beschrieben, die sich innerhalb von 1—2 Jahren ohne jede Therapie besserten Eine Untersuchung der Familien zeigte, daß die Kinder von fettleibigen Muttern stammten die einen abnormalen Verlauf ihrer Blutzuckerkurve nach Belastung aufwiesen Die scheinbare Dystrophia adiposogenitalis war also nur Ausdruck einer besonderen Konstitution Gegenuber anderen Formen der Fettsucht — cerebrale myxodematose — ist immer die Kombination der Dystrophia adiposogenitalis mit genitaler Dystrophie ausschlaggebend Eine Abgrenzung gegenuber dem Morbus Cushing durfte im allgemeinen auch leicht sein,

da sich die Fettsucht bei dieser Krankheit auf den Stamm beschränkt und Hüften wie Oberschenkel völlig frei läßt. Auch die übrigen Symptome des Morbus Cushing wie die Striae, die Plethora, der Hochdruck und die Osteoporose führen kaum zu Verwechslungen. Vor Kenntnis dieses Krankheitsbildes ist mancher Fall von Morbus Cushing als Dystrophia adiposogenitalis aufgefaßt worden. Die Diagnose ist in den Fällen, in denen eines der Kardinalsymptome fehlt, sehr schwierig, falls nicht Veränderungen an der Sella den richtigen Weg weisen. Es müssen dann die übrigen Symptome, die für eine hypophysäre Erkrankung sprechen, zur Diagnose mit herangezogen werden. Insbesondere eine Polyurie oder ein Diabetes insipidus sind untrügliche Zeichen eines mesencephal-hypophysären Krankheitsprozesses.

f) Therapie. Liegt der Erkrankung ein Tumor zugrunde, so müssen Röntgenbestrahlung oder Operation in Erwägung gezogen werden. Die spezifische Hormontherapie kann zu recht schönen Erfolgen führen (Näheres s. S. 117). Sie kann durch eine Behandlung mit Sexualhormonen oder, wenn ein erniedrigter Grundumsatz vorliegt, durch Schilddrüsenmedikation wirksam unterstützt werden. Eine Verminderung der Adipositas ist durch rein diätetische Maßnahmen [illegible]

IX. Die LAURENCE-MOON-BIEDLsche Krankheit.

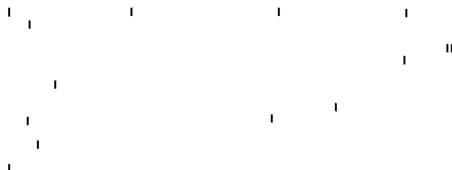
[illegible] dere cerebrale Form [illegible] e Retinitis pigmentosa [illegible] genitalen Form unter[illegible] nd MOON beschrieben [illegible] Rasse in allen Ländern [illegible]

[illegible] waren in allen Familien gesund. Lues ist nie gefunden worden. [illegible]


Abb. 3. [illegible] jähriger Junge mit LAURENCE-MOON-BIEDLscher Krankheit.

Kinder laufen aber nicht immer unterentwickelt. Sie lernen sehr spät sprechen, genügen nicht den Schulanforderungen, sind langsam und träge. Auch höhere Grade von Imbezillität und [illegible]

Idiot e kommen vor Selten werden Bildungsdefekte wie eine Atresia an oder e ne Poly daktyl e verm ßt D e Polydaktyl e ist me t unsymmet s h und mmer postax al Gen tale



X MORGAGNIs Syndrom

K nkh l ld h al ren Frauen das m t

XI Die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Anlehnung an and re ankhe ten d e b s heute Sn mo pss he Ka hex e sser zwe f llos orhan

dener Differenzen in dem klinischen Bild ist eine gemeinsame Besprechung gerechtfertigt da allen diesen Erkrankungen eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens zugrunde liegt

a) Vorkommen. Die Krankheit ist in ihrer schweren Form nicht sehr häufig in leichterer jedoch keineswegs selten Sie ist bei Frauen häufiger als bei Männern KYLIN berichtet in einer 1936 erschienenen monographischen Zusammenstellung über insgesamt 149 Fälle von denen 104 Frauen und 40 Männer betrafen In 5 Fällen war das Geschlecht nicht angegeben Über Erbfaktoren ist wenig bekannt Doch ist wiederholt über andere endokrine Störungen in der Verwandtschaft der Erkrankten berichtet worden Für einen konstitutionellen Faktor spricht die Beobachtung von CAMMERER und SCHLEICHER die die Krankheit bei einem Zwillingspaar fanden Die Erkrankung kann in jedem Alter beginnen Im Kindesalter ist sie relativ selten häufiger dagegen im Postpubertätsalter, besonders bei jungen Mädchen mit verzögerter Genitalentwicklung Es ist möglich, daß das Fehlen des Reizes den die Sexualhormone normalerweise auf die Hypophyse ausüben, als auslösende Ursache wirkt (v BERGMANN) Die Entwicklung der Krankheit im Anschluß an schwere Entbindungen ist wiederholt beschrieben worden (REYE CURSCHMANN u a)

b) Symptomatologie Das markanteste Symptom der SIMMONDSschen Krankheit ist eine starke *Abmagerung* die alle Fettdepots des Körpers in gleichem Maße betrifft und schwere Grade erreichen kann Nur bei Männern soll nach FALTA gelegentlich eine eunuchoide Verteilung des Fettes vorkommen Durch das völlige Fehlen des Panniculus adiposus wird die Haut dünn und trocken Auch das Fettgewebe der inneren Organe ist von dem Schwund betroffen Die Gewichtsabnahme vollzieht sich meist rasch innerhalb einiger Monate sie kann wie aus Literaturangaben hervorgeht 30—50 kg betragen Mit dem starken Gewichtsverlust gehen ein vollständiger Mangel an Appetit (Anorexie) und eine entsprechende Verminderung der Nahrungsaufnahme Hand in Hand Der Widerwille gegenüber jeglicher Nahrung ist das führende Symptom der Anorexia nervosa und nicht so sehr der SIMMONDSschen Kachexie In den abortiven Formen kann die Abmagerung fehlen und es kann wie REYE beobachtete ein Stadium der Fettsucht vorangehen Auf das Fehlen der Abmagerung hat in der letzten Zeit besonders SHEEHAN hingewiesen Nach dem Material dieses Autors ist die Magerkeit bei der postpartum Nekrose der Hypophyse und der dadurch ausgelösten Erkrankung sogar ein seltenes Symptom Mit dieser Feststellung findet sich SHEEHAN allerdings im Gegensatz zu allen übrigen Autoren die die Magerkeit als das führende Symptom bezeichnen (siehe z B die Zusammenstellung von MOORNSEN)

Der *Nüchternblutzucker* ist normal bis erniedrigt Die Toleranz gegenüber Kohlenhydraten und die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin und Insulin sind erhöht Nach Belastung findet ein verminderter Anstieg des Blutzuckers mit verlängerter hypoglykämischer Phase statt Spontane Hypoglykämien sind häufig und vielfach die Ursache für Krampf und epileptiforme Anfälle (WILDER KYLIN) BETTONI und OPLANDI berichten über die an sich seltene Kombination der SIMMONDSschen Krankheit mit einem echten Diabetes mellitus bei der auch die Neigung zu hypoglykämischen Zuständen sehr ausgeprägt war

Bei Entwicklung der Krankheit im Kindesalter ist mit ihr stets eine *Wachstumsstörung* verbunden Im späteren Alter zeigen die Kranken häufig einen kleinen atrophischen Unterkiefer mit spitzer Nase Autoptisch findet sich fast immer eine *Splanchnomikrie* die nicht nur die Folge der Unterernährung ist (BERBLINGER)

Genitalstörungen sind in ausgesprochenen Fällen immer vorhanden Die Menses sistieren nachdem vorher eine Periode geringerer und zeitlich unrichtiger

Blutungen voraufgegangen ist Die Libido laßt nach ebenso das Sexualempfinden Beim Manne sind Potenzstorungen und mangelnde Libido bei Frauen Frigiditat immer vorhanden Die Sexualorgane zeigen eine Verkleinerung Die Sekundarbehaarung schwindet Nach Reye werden manche postpueralen Formen haufig durch einen Hyperfunktionszustand der Hypophyse der sich in haufigen Genitalblutungen außert eingeleitet

Eine Insuffizienz der *Nebennierenrinde* pragt wesentliche klinische Zuge so daß die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenuber der Addisonschen Krankheit mitunter auf Schwierigkeiten stoßt So durfen die Hinfalligkeit

beschließen mit einer Nebennierenrindenhypofunktion in Zusammenhang stehen Der *Blutdruck* kann bei der Simmonds Krankheit normal sein sinkt jedoch haufig bis auf Werte von 70—80 mm Hg Die Pulsfrequenz ist verlangsamt Schellong hat nach korperlichen Anstrengungen ein starkes Abfallen des Blutdruckes festgestellt Dieser Blutdruckabfall kann schon bei geringen Anforderungen wie Aufsitzen oder Aufstellen deutlich werden Er ist vielleicht

uber ein verlangertes R—T Intervall im Elektrokardiogramm

Der *Grundumsatz* ist stets erniedrigt die spezifisch dynamische Wirkung haufig aber nicht regelmaßig vermindert Marx weist darauf hin daß Grundumsatzwerte niedriger liegen konnen als bei einem Myxodem Er selbst beobachtete einen *Fall mit einer Erniedrigung bis zu —50%* *Die Kombination von starker Abmagerung* mit herabgesetztem Grundumsatz ist sehr auffallend Es liegt ein Minimalstoffwechsel vor wie wir ihn bei schweren Kachexien anderer Ursache auch kennen Auch die meist erniedrigte *Korpertemperatur* weist auf die verminderte *Verbrennungsintensitat hin* *Die Ursache dieser Erscheinung beruht* auf einem Mangel an thyreotropem Hormon Durch Injektion dieses Hormons ist man bei Simmonds Kranken in der Lage den Grundumsatz zu heben und die spezifisch dynamische Wirkung zu normalisieren

Die *Harnmengen der Kranken sind auffallend klein* das Flussigkeitsbedurfnis ist herabgesetzt Eine verzogerte und unvollkommene Wasserausscheidung im Wasserversuch ist besonders haufig Die Konzentration des Harnes verhalt sich verschieden es sind sowohl sehr hohe als auch niedrige spezifische Gewichte gemessen worden *(Curschmann)* v *Bergmann* berichtet in einem Falle uber

Durst die jedoch von starken waßrigen

ch die Hautwasserabgabe ist entsprechend

mindert

Der *Magen und Darmtractus* weist eine verminderte Peristaltik auf Der Magen ist atonisch Im Magensaft findet sich eine Achylie Es besteht fast immer eine Obstipation Auf abdominelle Beschwerden in Form von Leibschmerzen und schwersten Koliken verbunden mit Erbrechen hat insbesondere v Bergmann hingewiesen Es kann das Bild einer *Gallenkolik* vollig vorgetauscht werden Die Kenntnis dieser abdominellen Symptome ist wichtig da sie haufig zu Fehldiagnosen und zur Laparotomie gefuhrt haben

Das *Blutbild* zeigt eine sekundare Anamie die hohe Grade annehmen kann (Lucacer 1 6 Mill Erythrocyten) Im Ausstrich finden sich eine Eosinophilie und eine Lymphocytose Die Senkungsgeschwindigkeit nimmt ab

Sehr charakteristisch und diagnostisch von großer Bedeutung sind die Änderungen an *Haut, Haaren, Zähnen und Nägeln*. Die Haut wird dünn und atrophisch, ist im Beginn häufig etwas gedunsen, später mehr trocken und runzelig. Die Hautfarbe ist blaß und weist gelbbraunliche Pigmentationen von fleckiger Anordnung, insbesondere im Gesicht, auf. Die Extremitäten sind kühl und leicht cyanotisch. Die Zähne werden in verstärktem Maße cariös und fallen

spricht.

Die *subjektiven Empfindungen* bestehen in erster Linie in der allgemeinen Mattigkeit und Müdigkeit. Zuweilen ist der Schlaf gestört, zuweilen besteht erhöhtes Schlafbedürfnis bis zur Schlafsucht (Pribram). Die Abmagerung fällt mehr der [illegible] gt. Es besteht ein direkt [illegible] sondere gegen Fett. Ein [illegible] An Schmerzzuständen [illegible] Klagen über Kopfschmerzen sind sehr häufig, auch wenn kein Tumor die Ursache des Zustandes ist.

Sehr wichtig sind die *psychischen Änderungen*. Die Kranken sind stumpf und träge oder auch hypersensibel. Selbstmord und gelegentlich depressive Psychosen, die sogar eine Anstaltsbehandlung erforderlich machen, kommen vor. Nach v. Weizsäcker ist auf Grund von Traumanalysen das Idealbild der „Askese“ vorherrschend. Im Vordergrund steht jedoch auch in psychischer Hinsicht eine allgemeine Atonie, ein Darniederliegen der gesamten Vitalität. Die

herrschen, daß auch der Arzt eine reine Hysterie diagnostiziert. Nicht selten wurden die Kranken aus diesem Grunde einer langdauernden psychotherapeutischen Behandlung unterzogen (Bickel). Auch Anfälle hysterischer und epileptischer Natur kommen vor. Sie können durch eine Hypoglykämie ausgelöst werden (Wilder und Kylin), sind jedoch von echten epileptischen Anfällen kaum zu unterscheiden und können sogar tödlich enden (Bratton). Die Ursache der nicht hypoglykämischen Anfälle bleibt häufig ungeklärt, zumal dann, wenn wie in dem Fall von Bratton kein Tumor, sondern nur eine einfache Fibrose der Hypophyse vorliegt.

Wie bei allen hypophysären Erkrankungen wird man auch bei diesen Kranken immer eine *Röntgenaufnahme der Sella* vornehmen müssen, da nicht selten ein Tumor das Krankheitsbild auslöst. Unter diesen Bedingungen kommen auch Opticusstörungen vor. Im allgemeinen ist die Sella intakt. Boyse und Hoff haben Knochenbrücken zwischen den Proc. clin. und Verkalkungen, aus denen sie auf Cystenbildung schlossen, gefunden. Derartige Beobachtungen sind wichtige Hinweise, man wird ihnen aber keine allzu große diagnostische Bedeutung zusprechen (s. S. 56).

c) Pathologische Anatomie und Ätiologie. Die Zerstörung der Hypophyse kann die Folge sein von Blutungen, Infarkten, Thrombosen, spezifischen und unspezifischen Entzündungsprozessen, Tumoren und Metastasen. Als Ursache der Blutungen spielen Traumen eine recht große Rolle. Sie können der Krankheitsentwicklung lange voraufgehen. Besonders interessant ist in dieser Hinsicht

ein Fall von BERBLINGER in dem 1911 eine Depressionsfraktur des linken Scheitelbeines aufgetreten war und seit 1927 Zeichen einer SIMMONDSschen Kachexie bestanden als Folge einer Blutung und reaktiver Entzundungsvorgange in der Hypophyse Diese bezieht BERBLINGER auf das 1911 erfolgte Trauma Embolien sind von SIMMONDS zuerst als Ursache erkannt und *spater immer* wieder gefunden word[illegible]
gestellt werden kann [illegible]
botischer Prozesse, ins [illegible]
Beanspruchung der Hypophyse in der Graviditat kann auch eine Involution der Hypophyse ohne anatomisches Substrat zur Folge haben Tumoren fuhren *zur SIMMONDS Krankheit wenn sie einen Druck auf die Hypophyse* ausuben Wie die Beobachtung von WEINSTEIN lehrt kann unter diesen Bedingungen schon eine partielle Zerstorung der Hypophyse zur Krankheitsauslosung genugen Die Atrophie des Vorderlappens als Folge von embolischen oder thrombotischen Prozessen ist die haufigste Ursache Sie wurde von ÉTIENNE und ROBERT unter 40 Fallen 25mal gefunden
[illegible]

Die Krankheit stellt einen Unterfunktion[illegible] lappens dar *Die Gesamtgruppe der Vorderlappenhormone wird vermindert* produziert Ob der Hypofunktionszustand wie es insbesondere REYE betont ganz auf den Vorderlappen beschrankt ist scheint etwas fraglich da die Storungen *der Motilitat des Magen und Darmtraktes und die Oligurie auch* an solche des Hinterlappens denken lassen Eine Unterfunktion des gesamten endokrinen Systems ist die Folge Es ergibt sich eine pluriglandulare Insuffizienz Die Ursache der Kachexie ist umstritten *Im Tierversuch wird sie auch nach volliger Entfernung* des Hypophysenvorderlappens meist vermißt Bei ungenugender Technik und Verletzung des Zwischenhirns hingegen wurde sie in den ersten Versuchen einer Hypophysenentfernung beobachtet *Diese Beobachtung* sowie die Tatsache daß sich haufig bei rein cerebralen Prozessen ahnliche kachektische Zustande entwickeln konnen (CUSHING und HOET) deutet darauf hin daß fur die Entwicklung der Kachexie eine Storung des Zwischenhirns verantwortlich gemacht werden muß

Trotz dieser eindeutigen pathologisch anatomischen Befunde uber eine [illegible] dem Krank[illegible] Ent[illegible]
wendig
Solche Patienten bieten zwar durchaus das Bild einer [illegible] *insbesondere mit einem* Ausfall der Genitalfunktion doch sehen wir in keiner Hinsicht eine Kachexie Mit diesen Beobachtungen steht in Übereinstimmung [illegible]gentlich Zerstorungen des Hypophysenvorderlappens durch Tumoren [illegible]

Diskrepanz hingewiesen *haben*

d) Formen Eingangs wurde bereits erwahnt daß wir heute den Begriff der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sehr viel weiter fassen und in den letzten Jahren gelernt haben daß eine ganze Reihe von *Zustanden wie sie z B* als Magersucht oder als forme fruste der SIMMONDSschen Krankheit beschrieben

wurde, mit in die große Krankheitsgruppe der Vorderlappeninsuffizienz eingereiht werden müssen Die anatomischen Unterlagen dieser Falle sind meist sehr durftig, doch wird man heute auf Grund der Erfahrungen mit anderen larvierten Formen endokriner Störungen nicht daran zweifeln, daß es Dysfunktionen endokriner Drusen gibt, fur die ein mit unseren heutigen Methoden nachweisbares anatomisches Substrat nicht vorhanden ist Das fuhrende Symptom daß allen Fällen von Vorderlappeninsuffizienz gemeinsam ist, sind der völlige Mangel an Appetit und die Abmagerung, zwei Vorgange, die Hand in Hand gehen Man hat davon gesprochen, daß die destruktiven Tendenzen im Organismus bei diesen Kranken die Oberhand gewinnen (WEIZSÄCKER u a) Bei den engen Beziehungen der Vitalität zu psychischen Vorgängen ist die weitere Frage aufgetaucht, welches der primäre Vorgang in diesen Fallen ist, der Zusammenbruch der Vitalitat, vielleicht als Folge einer psychischen Konflikt [illegible] h das [illegible] psy [illegible] Ich [illegible] urch aus bejahen durfen Ebenso wie heute niemand an der Auslosung eines Basedows durch psychische Traumen zweifelt oder wie wir den Einfluß psychischer Erlebnisse auf die Ovarialtatigkeit zur Genuge kennen, dürfte auch eine Be- [illegible] über [illegible] unter [illegible] Vorderlappens zugrunde liegt und zwar entweder als Erkrankung der Hypophyse selbst oder als Folge von Zerstörung der Hypophyse durch Tumoren der Nachbarschaft und 2 solche Formen, bei denen die Insuffizienz durch Rückwirkungen von seiten des endokrinen Systems, z B durch ovarielle Erkrankungen oder durch neurotische Prozesse, ausgelost wird (SCHUR und MEDVEI)

Einige dieser Verlaufsformen verdienen wegen ihrer klinischen Besonderheiten einer ausfuhrlicheren Erwähnung

Die post partum Nekrose Diese Form der Erkrankung lag der ersten Beschreibung des Krankheitsbildes durch SIMMONDS zugrunde Sie ist von REYE besonders erwahnt worden und hat jetzt eine ausfuhrliche Bearbeitung durch SHEEHAN erfahren Sie entwickelt sich im Anschluß an schwere Geburten mit starkem Blutverlust und Kollaps Dabei besteht zwischen der Schwere des Kollapses und der Häufigkeit der nekrotischen Veränderungen in der Hypophyse eine direkte Beziehung Unter 46 Frauen, die 14—30 Stunden nach der Entbindung verstarben fand SHEEHAN 13mal eine ischämische Nekrose der Hypophyse In den Fallen, die uberlebten, ist das erste Symptom das Ausbleiben der Lactation Der Uterus zeigt eine auffallend rasche Ruckbildung bis zur Atrophie, die sich auch auf die außeren Genitalien erstrecken kann Die Menstruation kehrt nicht zuruck die Libido verschwindet und die Genital wie Axillarbehaarung fallt aus Die Kranken fuhlen sich hinfällig und schwach und sind besonders empfindlich gegenuber Kälte Die Magerkeit ist bei dieser Form der Erkrankung kein so haufiges Symptom gelegentlich besteht sogar Fettsucht, eine Anorexie wird immer vermißt Eine Erniedrigung des Grundumsatzes ist immer vorhanden ebenso eine Neigung zu hypoglykämischen Zuständen Bei der Autopsie findet man den Hypophysenvorderlappen vollstandig oder fast vollständig nekrotisch Es besteht ein sicherer Zusammenhang zwischen der schweren zum Kollaps fuhrenden Blutung bei der Entbindung und dem Auftreten von Thromben in den die Hypophyse versorgenden Gefäßen Welcher Art dieser Zusammenhang

ist bleibt einstweilen noch unklar In therapeutischer Hinsicht wird bei dieser Form der Vorderlappeninsuffizienz mit der Hormonbehandlung wenig oder nichts erreicht SHEEHAN sah nur eine auffallende Besserung in den wenigen

der Pubertat betrifft und dessen fuhrendes Symptom die Verweigerung der Nahrungsaufnahme ist Nach Mitteilungen von CATEL und WISSLER sind auch vor der Pubertat im Alter von 10—14 Jahren bereits Falle beobachtet worden Das mannliche Geschlecht ist von der Erkrankung fast nie betroffen Die neurotische Ätiologie des fuhrenden Symptoms der Nahrungsverweigerung ergibt sich eindeutig aus der fast nie fehlenden Beobachtung daß die vollige Ablehnung der *Nahrungsaufnahme zum mindesten im Beginn des Krankheitsbildes erfolgt* und daß die Patientinnen es verstehen sich trotzdem durch Besuch der Speisekammer („Speisekammeranektode" nach ZUTT) oder auf anderem Wege Nahrung verschaffen Diese Nahrung besteht dann fast ausschließlich aus Kohlenhydraten Sußigkeiten werden bevorzugt Die Kalorienzufuhr bleibt doch unterwertig denn sie vermag meistens die langsame und unaufhaltsam fortschreitende Abmagerung nicht zu verhindern Es entwickelt sich schließlich ein Bild hochgradiger *Unterernahrung mit all den Symptomen der oben beschriebenen* SIMMONDSschen Krankheit Die Oberbauchbeschwerden in Form von kolikartigen Anfallen

re Aussehen
xia nervosa
ch kann der

Zustand schließlich durchaus lebensbedrohend werden und es kann meistens infolge interkurrenter Erkrankungen der Tod erfolgen Ich verlor eine Patientin an einer Tuberkulose *die vollig symptomlos verlaufen war und als Überraschungs*

besseren und schlechteren Zustandes mitunter sogar e n we s
Fettsucht und Magersucht (FEUCHTINGER) ist sehr viel haufiger

Das Krankheitsbild wurde zuerst von GULL (1868 in England) und LASEGUE (*1873 in Frankreich) beschrieben Seine Zuordnung* zu dem Formenkreis der

n erster Linie deutsche
die die Erkran
Die ausland sche
ren Abgrenzung

festgehalten und auch die neueren deutschen Veroffentlichungen (CATEL WISSLER und ZIESCHE) betonen wieder mehr die Abgrenzung gegenuber der hypophysaren *Insuffizienz*

Gegen eine Zuordnung spricht zunachst die unbestrittene Tatsache daß die Ätiologie des Symptombildes eindeutig psychischer Natur ist und daß in den we

charakteristische Veranderungen im
wobei die Frage offen bleibt *inwieweit*
lusse auf die Funktion zulaßt Fur
plex der hypophysaren Insuffizienz
g des Zustandes im vorgeschrittenen
IONDSschen Krankheit angefuhrt wer

den De Ubereinstimmung ß in der Literatur immer wieder Falle beschrieben werden deren genaue Zuordnung zu einem der beiden Krankheitsbilder kaum moglich ist Fur die Berechtigung *die Magersucht mit in die Krank*

heitsgruppe der Vorderlappeninsuffizienz einzureihen, wurden auch die therapeutischen Erfolge, die mit Hypophysenpräparaten wie mit der Implantation von Vorderlappen erzielt wurden, angeführt. Doch kommt diesen Beobachtungen, so eindrucksvoll sie sind, doch wohl nur eine untergeordnete Beweiskraft zu, da das Krankheitsbild einmal zu spontanen Remissionen neigt und zum anderen, insbesondere bei der für die Patientinnen so eindrucksvollen Implantation, psychische Momente nicht auszuschließen sind. Eine tatsächliche Stütze für die Zusammengehörigkeit der Krankheitsbilder darf man in den Tierversuchen erblicken, über die Mulinos und Commfranz berichteten. Sie erzielten durch Unterernährung bei Ratten degenerative Veränderungen im Hypophysenvorderlappen und im endokrinen System, einen Zustand wie nach Hypophysektomie. Die Autoren sprechen direkt von „Pseudohypophysektomie". Werner hat gefunden, daß der Vorderlappen derartiger Ratten an gonadotropem Hormon verarmt ist. Wir lernen aus diesen Versuchen, was uns ja auch die heutige Zeit zur Genüge gelehrt hat, daß Unterernährung zu einem Zustand der pluriglandulären Insuffizienz führt (Bertram). Nun ist es aber nicht möglich, das Krankheitsbild der Magersucht mit dem der chronischen Unterernährung zu identifizieren. Es gibt hier Unterschiede. Ödeme, die sonst das Bild der Unterernährung charakterisieren, werden bei der Magersucht vermißt. Ein konstitutioneller Faktor spielt, worauf besonders Feuchtinger hinweist, eine wesentliche Rolle. Diese konstitutionellen Eigentümlichkeiten können wir nur wieder auf das Hypophysenzwischenhirnsystem beziehen. Es ist auch eine offene Frage, die ich zusammen mit v. Bergmann, Schuhr und Medvei durchaus zu bejahen geneigt bin, wieweit psychische Störungen Rückwirkungen auf das Hypophysenzwischenhirn ausüben. Derartige Rückwirkungen sind uns für andere endokrine Drüsen durchaus bekannt. Es sei nur hier an den Schreckbasedow oder an die verschiedenen Formen der Amenorrhoe erinnert. So glaube ich, daß man eine hypophysär-mesencephale Komponente in dem Krankheitsgeschehen der Magersucht durchaus anerkennen muß und daß nach wie vor die Einordnung der Anorexia nervosa unter dem Oberbegriff der hypophysären Insuffizienz gerechtfertigt ist. Auf der anderen Seite ist es aber ebenso notwendig, die Anorexia nervosa gegenüber der Simmondsschen Kachexie, die eine Erkrankung mit einem besonderen pathologisch anatomischen Befund darstellt, abzugrenzen. Diese differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen Simmondsscher Kachexie und Anorexia nervosa kann besonders im fortgeschrittenen Stadium beider Krankheiten äußerst schwierig sein. Escamilla und Lisser haben diesem Problem eine umfangreiche Studie gewidmet, in der sie 595 Fälle der Literatur sorgfältig verarbeitet haben. Nach dieser sehr umfangreichen und gründlichen Studie sind für Simmondssche Kachexie charakteristisch: höheres Lebensalter (20—60 Jahre), in der Vorgeschichte schwerer Partus oder Infektion, Haarverlust, vorzeitiges Altern, Atrophie der Brüste, Ansprechen auf Therapie mit endokrinen Präparaten. Gemeinsam ist beiden Krankheiten: Kachexie, Verlust der Sexualfunktionen, erniedrigter G.U., Asthenie, gastrointestinale Störungen und niedriger Blutdruck. Auch Patienten mit Anorexia nervosa können sterben. Die Todesursache ist fast immer eine Tuberkulose, die sich im Zustand der extremen Unterernährung ohne allzuviel Symptome zu verursachen entwickelt. An der Hypophyse haben sich pathologisch anatomisch keine Veränderungen gefunden.

e) Verlauf und Prognose. [illegible]

[illegible]

In jedem Stadium ist ein Stillstand wie eine spontane Besserung möglich. Die

Besserung kundigt sich durch einen Stillstand in dem Korpergewicht und durch Hebung des Allgemeinbefindens an Im allgemeinen kann als Regel gelten daß *die Prognose* schlecht ist wenn die Kachexie und die allgemeine Hinfalligkeit sehr ausgesprochen vorhanden sind Ist die Grundkrankheit eine Lues so läßt sie sich durch eine *spezifische Behandlung* weitgegend beeinflussen Die Prognose [illegible] als die der

os gut Diese

ch sind spon

wenn einmal

ein gewiss [illegible]

Falle von

zur richti

f) Dia

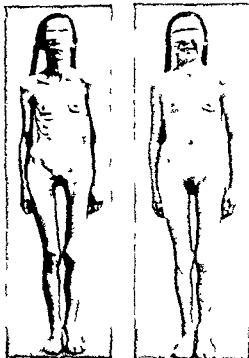
tender Abmagerung kombiniert mit *genitalen Storungen erniedrigtem Grund*umsatz korperlicher Hinfalligkeit psychische

inellen Beschwerden die psychischen Storungen oder der erniedrigte Grundumsatz so im Vordergrund *stehen daß die richtige Diagnose verkannt wird* So sind Verwechslungen mit Myxodem abdominellen Erkrankungen hysterischen Zustanden oder echten Psychosen durchaus moglich Hat sich bereits ein Zustand der Kachexie entwickelt so ist die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenuber anderen Zustanden dieser Art notwendig In diesem Krankheitsstadium sind Verwechslungen mit allen chronischen Krankheiten die zur Kachexie fuhren moglich Die Diagnose der SIMMONDS Krankheit laßt sich in diesen Fallen nur per exclusionem *stellen* indem eine sorgfaltige klinische Untersuchung die anderen in Frage kommenden Ursachen ausschließt Schwierig kann auch die Abgrenzung gegenuber der ADDISONschen Krankheit sein Adynamie erniedrigter Blutdruck [illegible] allgemeine Hinfalligkeit sind beiden Krankheiten eigen Die Pigmentierungen

im allgemeinen nicht schwer sein

g) Therapie Die spezifische Therapie der Vorderlappeninsuffizienz ist die *Hormonbehandlung* bzw die in neuerer Zeit [illegible] tation (s S 114) Diese Organtherapie kann mone anderer endokriner Drusen unterstutz Nebennierenrindenextrakte in Frage die in letzter Zeit vielfach mit bestem Erfolg Anwendung gefunden haben Die Wirkung ist verstandlich da viele Zuge in dem Krankheitsbild auf die *Insuffizienz der Rinde hinweisen* Außerdem kommt eine Behandlung mit Schilddrusenpraparaten — evtl auch mit *Keimdrusenhormonen* — in Frage je nachdem wieweit eine Unterfunktion dieser Drusen das klinische Bild beherrscht Die Kombination von Implantationen von Corticosteron mit oraler Schilddrusentherapie und Testosteronbehandlung wurde von WILLIAMS und WITTENBERGER besonders wirksam befunden Großte Bedeutung kommt der Ernährung zu Bei dem starken Widerwillen gegen jede Nahrungsaufnahme *muß eine jede Ernährungstherapie* mit einer entsprechenden psychischen Beeinflussung kombiniert werden *Hier bedarf vor allem* die Frage einer Klärung wieweit das Krankheitsbild neurotisch bedingt bzw mitbedingt ist Im allgemeinen wird man sich

bezüglich der Ernährung den Wünschen der Kranken möglichst anpassen und hinsichtlich Aufmachung und Zubereitung der Kost auf all die kleinen Mittel achten, die dazu angetan sind, den Appetit zu fördern. SCHITTENHELM hat eine besonders kohlenhydratreiche Kost empfohlen, mit der er sehr gute Erfolge erzielte. Gleichzeitige Gaben von kleinen Insulindosen zur Mastkur sind vielfach empfohlen und versucht worden. Ich selbst habe mich nie von einem Einfluß überzeugen können. Mit psychisch-diätetischen Maßnahmen allein kommt man nur bei der Magersucht gelegentlich zum Ziel. Sie stellen bei den übrigen Formen nur die Grundlage dar für eine Organtherapie. Ist durch eine derartige kombinierte Behandlung einmal das Eis gebrochen, so ist es erstaunlich und erfreulich zu sehen, wie die Kranken innerhalb relativ kurzer Zeit in seelischer und körperlicher Beziehung aufblühen. Eine Verschickung in Sanatoriumsbehandlung in Gebirgs- oder Seeklima kann auch versucht werden, ist aber nur in den leichteren bis mittelschweren Fällen bzw. in solchen Fällen anzuraten, in denen die Wendung zur Besserung bereits eingetreten ist. Alle schweren Fälle mit hochgradiger Abmagerung gehören in ärztliche evtl. auch klinische Behandlung. Zur Behandlung der Anorexia nervosa kommen nach dem oben Gesagten in erster Linie psychische Behandlungsmethoden in Frage. Häufig ist es möglich, durch Milieuwechsel, eine eingehende Aussprache und Unterhaltung sowie Klärung der Verhältnisse zum Ziele zu gelangen. Diese Maßnahmen werden zweckmäßig mit einer Hormontherapie kombiniert. Zwangsernährung hilft meistens nicht. Man hat diese mit Hilfe einer Sondenernährung versucht, wobei sich die Androhung dieser Maßnahmen als wirksamer erwies als die Durchführung selbst. Neben Fällen, die der Therapie leicht zugängig sind, trifft man immer wieder auf Patientinnen, deren Behandlung auf größte Schwierigkeiten stößt. In der Unterhaltung sind sie schwer zu fassen. Sie tragen ein gleichmäßig freundliches Wesen zur Schau und doch ist es nicht möglich, in irgendeinen Kontakt mit ihnen zu kommen. Sie umgeben sich mit einer Schicht gleichmäßiger Freundlichkeit und Glätte, die schwer zu durchdringen ist. Die Behandlung solcher hartnäckiger Fälle ist eine wirklich schwierige therapeutische Aufgabe. Gerade diese sind dann meist auch gegen die Hormontherapie wie die Hypophysenimplantation resistent. Hier kann nur eine eingehende Psychoanalyse helfen.



a b

Abb. 30a und b. 14jähriges Mädchen mit hypophysärer Magersucht (Anorexia nervosa). a Bei Krankenhausaufnahme. b Nach Behandlung mit Hypophysenvorderlappen- (Präloban) und Nebennierenrindenpräparaten (Iliren). (Nach STRAUSS.)

SCHMORL in 8 Fallen 3mal einen Diabetes insipidus Eine Zerstorung des Hypo

Entzündungsprozesse Gefaßerkrankungen Tumoren oder ein Hydrocephalus konnen einen Diabetes insipidus auslosen FINK fand in 107 Sektionsfallen von Diabetes insipidus in 63 % Gewachse an der Hirnbasis als Ursache Eine praktisch recht wichtige Rolle spielen noch Traumen Auch eine einfache Commotio kann genugen Die Prognose dieser Formen ist gunstiger, die Storung meist nur vorubergehend Die pathologisch anatomischen Befunde der *genuinen Form* des Krankheitsbildes sind verhaltnismaßig durftig GALPP berichtete uber einen Kernschwund des Nucleus supra opticus und eine Schrumpfung des Hypophysen hinterlappens

terbrechung der Nervenbahn *muß vollstandig sein* und hat dann eine Atrophie des Hinterlappens und einen Kernschwund in dem Nucleus supraopticus zur Folge Wenn noch 15 % der Kernregion erhalten bleiben, so kommt eine Störung des Wasserhaushaltes nicht zur Entwicklung Diese Befunde haben auch Gultigkeit fur den Menschen, wie neuere Beobachtungen lehren So beschrieb DANDY einen Fall bei dem der Hypophysenstiel durchschnitten worden war, ein Eingriff, der einen dauernden Diabetes insipidus zur Folge hatte Einen ahnlichen Fall bei dem es aber nicht zum Diabetes insipidus kam, beschrieben RASMUSSEN und GARDENER Die Sektion zeigte spater, daß der Stiel nicht vollstandig durchtrennt war und daß uber 15 % des Kerngebietes des Nucleus supraopticus erhalten waren Diese Befunde stehen also in voller Übereinstimmung mit den Tierversuchen Auf die Beobachtung von v HANN, daß Teile

Primare ist LICHTWITZ vertritt den Standpunkt, daß als primare isolierte Storung der Konzentrationsfahigkeit der Nieren fur Kochsalz vorliegt I BAUER unterscheidet je nachdem, welches der 3 Symptome das primare ist, 3 verschiedene Formen VEIL sieht das Wesen der Storung in dem geanderten Wasserbindungsvermögen des Gewebes und unterscheidet eine hyper und hypochloramische bzw hydrolabile und hydrostabile Form Doch ist diese Einteilung von VEIL von der uberwiegenden Mehrzahl der Autoren nicht anerkannt

worden. E. MEYER und MEYER-BISCH unterscheiden eine leichte Form mit nur gestörter Nierentätigkeit und eine schwere, bei der auch das Wasserbindungsvermögen der Gewebe geändert ist. Nach BANSI wird durch das Adiuretin die Filtration im Tubulusapparat beeinflußt (s. S. 42). Nach Gabe von Tonephin erfolgt zunächst ein Anstieg des Gewichtes und nach Abklingen der Wirkung ist der Gewichtsabfall wieder das erste Symptom, dann folgt das Einsetzen der Diurese und dann der Durst. Aus diesen Ergebnissen schließt BANSI wohl mit Recht, daß außer dem Angriffspunkt am Tubulusapparat auch noch ein Angriffspunkt im Gewebe gelegen sein muß.

Zusammenfassend läßt sich zu diesen Einteilungsversuchen, von denen nur die wichtigsten aufgeführt wurden, sagen, daß keiner der Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungen voll gerecht wird. Es ist möglich, daß in einem Teil der Fälle kausale Verknüpfungen zwischen den einzelnen Symptomen vorliegen, aber ebenso sicher ist es, daß dies nicht notwendig der Fall zu sein braucht. Polyurie, Polydipsie und Konzentrationsschwäche der Nieren für Kochsalz sowie die Änderungen in der Blutzusammensetzung können unabhängig voneinander als Zeichen einer Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems auftreten.

Hinterlappenextrakte können in den meisten Fällen die Störung völlig kompensieren, und zwar nicht nur die Störung der Wasseraufnahme und -ausscheidung, sondern auch die des Mineralhaushaltes. Sie stellen wieder normale Verhältnisse her. Trotz des experimentell erwiesenen rein peripheren Angriffspunktes des Hormons gibt es eine Reihe von Fällen, die nicht auf die Therapie ansprechen. Die Annahme von VEIL, daß die hypochlorämische Form therapieresistent ist, hat sich nicht bewahrheitet. In erster Linie sprechen solche Fälle therapeutisch nicht an, in denen als Ursache cerebrale Prozesse mit Zerstörung der Kernregion vorliegen.

d) Verlauf und Prognose. Die Prognose ist von dem Grundleiden abhängig. Die idiopathischen Formen bleiben meist ohne wesentliche Beeinträchtigung des Trägers das ganze Leben hindurch bestehen. Die symptomatischen sind in ihrer Intensität einem Wechsel unterworfen und können spontan verschwinden.

e) Diagnose und Differentialdiagnose. Der Durstversuch ist zur Unterscheidung, ob ein echter Diabetes insipidus oder nur eine neurotische Störung vorliegt, entscheidend. Die gewohnheitsmäßige Aufnahme großer Flüssigkeitsmengen führt, wie zuerst von RENCIER, später von OEHME, KUNSTMANN u. a. gezeigt wurde, zu dem Bilde eines echten Diabetes insipidus. Es kann sich ein direkter Zwang zur Wasseraufnahme einstellen, der kaum zu überwinden ist. Erst im Durstversuch klären sich die Verhältnisse. Bei einer *neurotischen Polydipsie* führt die Wassereinschränkung zu einem Anstieg des spezifischen Gewichts und zu kleinen Harnmengen. Beim echten Diabetes insipidus hat der Wasserentzug schwerste subjektive Störungen zur Folge, die häufig einen psychotischen Charakter annehmen, aber nach VEIL, im Gegensatz zu der Meinung anderer, nie wirkliche Schädigungen des Betreffenden auslösen. LICHTWITZ hat vorgeschlagen, diesen häufig nur mit Schwierigkeiten durchzuführenden Wasserversuch durch eine Kochsalzzulage zu ersetzen. Tritt nunmehr ein Anstieg der Chlorkonzentration des Harns über die des Blutes ein, so spricht das gegen einen echten Diabetes insipidus. Der negative Versuchsausfall besagt hingegen nichts. Die gleichzeitige Analyse des Chlorgehaltes von Blut und Harn ist erforderlich.

CARTER und ROBBINS empfehlen folgenden Test: 8 Stunden vor dem Versuch Flüssigkeitsentzug, dann erhalten die Versuchspersonen während 1 Std. Wasser, und zwar 20 ccm pro kg. ¼ Stunde nach Beginn wird ein Katheter eingeführt und der Harn alle ¼ Stunde

gesammelt Nach zwei Entnahmen, in denen der Harn mehr als 5 ccm pro Minute betragen soll beginnt man mit einer Infusion einer 2%igen Kochsalzlösung 0 25 ccm pro kg innerhalb von 55 Minuten Bei Normalen bewirkt die hypertonische Salzlosung nach kurzer Zeit durch Ausschutten des Hormons ein Absinken der Flüssigkeitsausscheidung, ebenso verhalt sich der Kranke mit nervoser Polydipsie, während der Diabetes insipidus Kranke keine Einschrankung aufweist

Die Entscheidung, ob ein idiopathischer oder symptomatischer Diabetes insipidus besteht, ist dann leicht, wenn die Storung in fruher Jugend begann und eine familiäre Belastung vorliegt Andere Formen der Polyurie, so in der Rekonvaleszenz, bei Schrumpfniere und Prostatahypertrophie lassen sich unschwer [illegible] *pastica* [illegible] Hypophysenhinterlappenextrakt oder pulver wird und muß immer die Grundlage der therapeutischen Bemuhungen abgeben Außer dieser Therapie kommt der Versuch in Frage, die Flussigkeitsmengen zu beschranken, da echte und nervose Polydipsie sich haufig kombiniert finden Einige Kranke — und zwar nach VEIL insbesondere die hydrolabilen — sprechen gut auf die von TALQUIST eingefuhrte salzarme Kost an Von weiteren therapeutischen Versuchen sei die gelegentlich gute Wirkung des Salyrgans erwahnt (J BAUER und B ASCHNER) Eine unspezifische Fiebertherapie ist auf Grund der gunstigen Wirkung von [illegible] einflussung in 17 von 18 Fallen durch Insulin LIKINT behandelte Manner erfolgreich mit Keimdrusenpräparaten TROISIER und DUBOIS erzielten bei einer Frau, deren Diabetes insipidus in der Graviditat verschwand, durch 4500 MF Follikulin pro Tag ein Absinken der Harnmenge von 8 auf 2½ Liter Erwahnt seien auch noch die gunstigen Wirkungen, die SCHERF mit Pyramidon erhielt Bei luischer Genese ist eine spezifische Therapie meist von Erfolg begleitet Bei einem symptomatischen Diabetes insipidus kommen Rontgenbestrahlung oder operative Entfernung des Tumors in Frage Sehr eindrucksvoll ist die Beobachtung von BELLONI und MAZZINI, die durch Punktion einer intrasellaren Cyste einen Diabetes insipidus heilen konnten

Die habituelle Oligurie. MÈHES und MOLITOR fanden als Folge der Zerstorung der medialen Teile des Hypothalamus eine Oligurie Auch LESCHKE stimmt mit diesen Befunden uberein RICHTER beobachtete in seinen bereits oben erwahnten Versuchen an Ratten eine Oligurie mit hohem spezifischem Gewicht, wenn der Hinter wie Vorderlappen partiell entfernt worden waren

Klinisch ist die Oligurie bei hypophysaren Krankheiten bei weitem seltener und wohl auch weniger beachtet worden als die Polyurie Die kleinen Harnmengen gehen mit hohen spezifischen Gewichten und geringer Flussigkeitsaufnahme einher Auch hier kennen wir sog idiopathische Formen und Formen, die als Begleitsymptom hypophysarer Erkrankungen auftreten Bei Durchsicht der klinischen Literatur zur Frage der primaren Oligurie (R SCHMIDT, J BAUER), wie sie kurzlich von H CURSCHMANN zusammengestellt wurde, ergibt sich, daß die Genese dieses Zustandes sicher nicht einheitlich ist Am häufigsten findet sich Oligurie bei der SIMMONDSschen Krankheit, bei der sie als Ausdruck des Darniederliegens der gesamten Stoffwechselvorgange gewertet wird Auch bei Tumoren des Zwischenhirnsystems ist sie beobachtet worden In dem Fall von JUNGMANN bestand gleichzeitig eine schwere Storung des gesamten Wasser- und Kochsalzhaushaltes, die sich in Ödemen und stark erniedrigtem Eiweiß und Kochsalzgehalt des Blutes äußerte GRASSHEIM fand

in seinem Fall, daß der Liquor des Kranken im Tierversuch eine stark diuresehemmende Wirkung auslöste. Diese Beobachtung würde dafür sprechen, daß neben der Zerstörung nervöser Zentren auch eine hormonale Überproduktion die Ursache darstellen kann.

Die Nykturie. R. SCHMID und LICHTWITZ haben darauf hingewiesen, daß man bei manchen hypophysären Erkrankungen eine Nykturie beobachten kann. Das normale Verhältnis von Tag- zur Nachtharnmenge ist nicht nur die Folge der mangelnden Flüssigkeitszufuhr in der Nacht, sondern ein rhythmisches Geschehen, das den übrigen tagesperiodischen Abläufen vieler Lebensvorgänge an die Seite gestellt werden muß (A. JORES). Die Steuerung dieser Rhythmen erfolgt in dem Hypophysenzwischenhirnsystem und auch die Hormonproduktion der Hypophyse spielt ursächlich eine Rolle. Hier kommt in erster Linie das *Melanophorenhormon* in Frage, das in seiner Bildung eine deutliche Abhängigkeit von Tag- und Nachtwechsel aufweist. Es ist wahrscheinlich, daß eine ähnliche Abhängigkeit auch für das Adiuretin besteht. So ist es verständlich, wenn Erkrankungen in dem Hypophysenzwischenhirnsystem zu Rhythmusstörungen des Wasserhaushaltes führen.

Nykturie ist bis jetzt beobachtet worden bei Akromegalie, bei SIMMONDSscher Kachexie, bei Tumoren der Hypophyse und bei Diabetes insipidus.

E. Therapie mit Hypophysenhormonen.

I. Therapie mit Vorderlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien.

1. Hormonbehandlung mit Vorderlappenpräparaten.

Die Hypophysenpräparate des Handels stellen Gesamtextrakte aus dem Vorderlappen dar, die den gesamten Hormonkomplex in mehr oder weniger vollständiger Form enthalten. Von der großen Zahl der Vorderlappenhormone stehen uns zu therapeutischen Zwecken das gonadotrope in der Form, in der es im Schwangerenharn und Stutenserum vorkommt — letzteres ist wahrscheinlich mit dem der Hypophyse identisch, ersteres nicht —, das thyreotrope und das lactotrope (Prolactin) Hormon isoliert zur Verfügung. Es ist jedoch fraglich, ob es überhaupt einen Sinn hat, eine Fraktionierung der Gesamtextrakte der Hypophyse in ihre einzelnen Komponenten vorzunehmen. Wir kennen klinisch keine hypophysäre Erkrankung, die nur auf den Ausfall bzw. auf die Mehrproduktion eines einzigen der verschiedenen Hormone hinweist. Wir sehen immer Störungen, die auf den Ausfall oder die Überproduktion eines ganzen Hormonkomplexes bezogen werden können. Häufig ist auch die +-Funktion eines Hormons mit der —-Funktion anderer verknüpft. So stellt die Akromegalie eine + Funktion dar in bezug auf das Wachstumshormon, das thyreotrope Hormon und die den Kohlenhydratstoffwechsel regulierenden Hormone und eine — Funktion in bezug auf die gonadotropen Wirkstoffe. Bei der SIMMONDSschen Krankheit scheint der gesamte Hormonkomplex vermindert gebildet zu werden. Da es bei der Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder im Einzelfall schwer zu entscheiden ist, welcher Hormonkomplex fehlt, ist es sicher für die Mehrzahl der Fälle das beste, den Gesamtkomplex, wie er in den einzelnen Präparaten vorliegt, therapeutisch zu verabfolgen, zumal nachteilige Folgen durch die Zufuhr der Vorderlappenhormone in den Mengen, wie sie uns in den Präparaten zur Verfügung stehen, nie beobachtet worden sind.

Andererseits gibt es aber Gesichtspunkte, die eine Aufspaltung des Hormonkomplexes aus therapeutischen Gründen erwünscht erscheinen lassen. Zunächst ist es möglich, daß die einzelnen in dem Gesamtextrakt vorliegenden Hormone sich gegenseitig beeinflussen. Für das gonadotrope und das Wachstumshormon ist dies sicher. Die gonadotropen Hormone hemmen die Wirkungen des Wachstumshormons. Es gibt weiter eine Reihe von Störungen, zu deren wirksamer

gesammelt Nach zwei Entnahmen in denen der Harn mehr als 5 ccm pro Minute be tragen soll beginnt man mit einer Infusion einer 2%igen Kochsalzlosung 0.25 ccm pro kg innerhalb von 35 Minuten Bei Normalen bewirkt die hypertonische Salzlosung nach kurzer Zeit durch Ausschutten des Hormons ein Absinken der Flussigkeitsausscheidung ebenso verhalt sich der Kranke mit nervoser Polydipsie wahrend der Diabetes insipidus Kranke keine Einschrankung aufweist

Die Entscheidung ob ein idiopathischer oder symptomatischer Diabetes insi pidus besteht ist dann leicht wenn die Storung in fruher Jugend begann und eine familiare Belastung vorliegt Andere Formen der Polyurie so in der Rekon valeszenz bei Schrumpfniere und Prostatahypertrophie lassen sich unschwer abgrenzen Die Polyurien bei Migrane Epilepsie oder auch die Urina spastica sind kurzdauernde Ereignisse die kaum zu Verwechslungen Anlaß geben

f) Therapie (Hormontherapie s S 124) Die Hormontherapie mit Hypo physenhinterlappenextrakt oder pulver wird und muß immer die Grundlage der therapeutischen Bemuhungen abgeben Außer dieser Therapie kommt der Versuch in Frage die Flussigkeitsmengen zu beschranken da echte und nervose Polydipsie sich haufig kombiniert finden Einige Kranke — und zwar nach VEIL insbesondere die hydrolabilen — sprechen gut auf die von TALQUIST [illegible] therapeutischen Versuchen sei die (J BAUER und B ASCHNER) [illegible] der gunstigen Wirkung von Infektionskrankheiten wiederholt mit Erfolg durchgefuhrt worden An weiteren Hormonen wurden Insulin und die Sexualhormone angewandt insbesondere dann [illegible] berichtete VILLA uber eine gunstige Be [illegible] nsulin LIKINT behandelte Manner erfolg [illegible] ROISIER und DUBOIS erzielten bei einer [illegible] Graviditat verschwand, durch 4500 ME [illegible] Harnmenge von 8 auf 2½ Liter Erwahnt [illegible] igen die SCHERF mit Pyramidon erhielt

Bei luischer Genese ist eine spezifische Therapie meist von Erfolg begleitet *Bei einem symptomatischen Diabetes insipidus kommen Rontgenbestrahlung oder operative Entfernung des Tumors in Frage* Sehr eindrucksvoll ist die Beobachtung von BELLONI und MAZZINI die durch Punktion einer intrasellaren Cyste einen Diabetes insipidus heilen konnten

Die habituelle Oligurie MEHES und MOLITOR fanden als Folge der Zer storung der medialen Teile des Hypothalamus eine Oligurie Auch LESCHKE stimmt mit diesen Befunden uberein RICHTER beobachtete in seinen bereits oben erwahnten Versuchen an Ratten eine Oligurie mit hohem spezifischem Gewicht wenn der Hinter wie Vorderlappen partiell entfernt worden waren

Klinisch ist die Oligurie bei hypophysaren Krankheiten bei weitem seltener und wohl auch weniger beachtet worden als die Polyurie Die kleinen Harn *mengen geben mit hohen spezifischen Gewichten und geringer Flussigkeits* aufnahme einher Auch hier kennen [illegible] Formen die als Begleitsymptom hypophysar [illegible] Durch sicht der klinischen Literatur zur Fr [illegible] HMIDT I BAUER) wie sie kurzlich von H CURSCHMANN zusammengestellt wurde ergibt sich daß die Genese dieses Zustandes sicher nicht einheitlich ist Am haufigsten findet sich Oligurie bei der SIMMONDSschen Krankheit *bei der sie* als Ausdruck des Darniederliegens der gesamten Stoffwechselvorgange gewertet wird Auch bei Tumoren des Zwischenhirnsystems ist sie beobachtet worden In dem Fall von JUNGMANN bestand gleichzeitig eine schwere Storung des ge samten Wasser und Kochsalzhaushaltes die sich in Ödemen und stark er niedrigtem Eiweiß und Kochsalzgehalt des Blutes außerte GRASSHEIM fand

in seinem Fall, daß der Liquor des Kranken im Tierversuch eine stark diurese hemmende Wirkung auslöste Diese Beobachtung wurde dafür sprechen daß neben der Zerstorung nervoser Zentren auch eine *hormonale* Überproduktion die Ursache darstellen kann

E. Therapie mit Hypophysenhormonen.

I. Therapie mit Vorderlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien.

1. *Hormonbehandlung mit Vorderlappenpräparaten.*

Die Hypophysenpräparate des Handels stellen Gesamtextrakte aus dem Vorderlappen dar, die den gesamten Hormonkomplex in mehr oder weniger vollständiger Form enthalten Von der großen Zahl der Vorderlappenhormone stehen uns zu therapeutischen Zwecken das *gonadotrope* in der Form, in der es im Schwangerenharn und Stutenserum vorkommt — letzteres ist wahr schei [illegible] as thyreotrope und [illegible] Es ist jedoch fragl [illegible] der Gesamt extrakte der Hypophyse in ihre einzelnen Komponenten vorzunehmen Wir kennen klinisch keine hypophysäre Erkrankung, die nur auf den Ausfall bzw auf die Mehrproduktion eines einzigen der verschiedenen Hormone hinweist Wir sehen immer Storungen, die auf den Ausfall oder die Überproduktion eines ganzen Hormonkomplexes bezogen werden kann [illegible]

[illegible] ysischen Krankheit scheint der gesamte Hormonkomplex vermindert gebildet zu werden Da es bei der Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder im Einzelfall schwer zu entscheiden ist, welcher Hormonkomplex fehlt, ist es sicher fur die Mehrzahl der Falle das beste, den Gesamtkomplex, wie er in den einzelnen Praparaten vorliegt therapeutisch zu verabfolgen, zumal nachteilige Folgen durch die Zufuhr der Vorderlappenhormone in den Mengen wie sie uns in den Praparaten zur Verfugung stehen, nie beobachtet worden sind

Andererseits gibt es aber Gesichtspunkte, die eine Aufspaltung des Hormon komplexes aus therapeutischen Grunden erwünscht erscheinen lassen Zunachst ist es moglich daß die einzelnen in dem Gesamtextrakt vorliegenden Hormone sich gegenseitig beeinflussen Fur das gonadotrope und das Wachstumshormon ist dies sicher Die gonadotropen Hormone hemmen die Wirkungen des Wachs tumshormons Es gibt weiter eine Reihe von Storungen, zu deren wirksamer

in seinem Fall, daß der Liquor des Kranken im Tierversuch eine stark diuresehemmende Wirkung auslöste. Diese Beobachtung würde dafür sprechen, daß neben der Zerstörung nervöser Zentren auch eine hormonale Überproduktion die Ursache darstellen kann.

Die Nykturie. R. Schmid und Lichtwitz haben darauf hingewiesen, daß man bei manchen hypophysären Erkrankungen eine Nykturie beobachten kann. Das normale Verhältnis von Tag zur Nachtharnmenge ist nicht nur die Folge der mangelnden Flüssigkeitszufuhr in der Nacht, sondern ein rhythmisches Geschehen, das den übrigen tagesperiodischen Abläufen vieler Lebensvorgänge an die Seite gestellt werden muß (4 Jones). Die Steuerung dieser Rhythmen erfolgt in dem Hypophysenzwischenhirnsystem und auch die Hormonproduktion der Hypophyse spielt ursächlich eine Rolle. Hier kommt in erster Linie das *Melanophorenhormon* in Frage, das in seiner Bildung eine deutliche Abhängigkeit von Tag und Nachtwechsel aufweist. Es ist wahrscheinlich, daß eine ähnliche Abhängigkeit auch für das Adiuretin besteht. So ist es verständlich, wenn Erkrankungen in dem Hypophysenzwischenhirnsystem zu Rhythmusstörungen des Wasserhaushaltes führen.

Nykturie ist bis jetzt beobachtet worden bei Akromegalie, bei Simmondsscher Kachexie, bei Tumoren der Hypophyse und bei Diabetes insipidus.

E. Therapie mit Hypophysenhormonen.

I. Therapie mit Vorderlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien.

1. Hormonbehandlung mit Vorderlappenpräparaten.

Die Hypophysenpräparate des Handels stellen Gesamtextrakte aus dem Vorderlappen dar, die den gesamten Hormonkomplex in mehr oder weniger vollständiger Form enthalten. Von der großen Zahl der Vorderlappenhormone stehen uns zu therapeutischen Zwecken das gonadotrope in der Form, in der es im Schwangerenharn und Stutenserum vorkommt — letzteres ist wahrscheinlich mit dem der Hypophyse identisch, ersteres nicht —, das thyreotrope und das lactotrope (Prolactin) Hormon isoliert zur Verfügung. Es ist jedoch fraglich, ob es überhaupt einen Sinn hat, eine Fraktionierung der Gesamtextrakte der Hypophyse in ihre einzelnen Komponenten vorzunehmen. Wir kennen klinisch keine hypophysäre Erkrankung, die nur auf den Ausfall bzw. auf die Mehrproduktion eines einzigen der verschiedenen Hormone hinweist. Wir sehen immer Störungen, die auf den Ausfall oder die Überproduktion eines ganzen Hormonkomplexes bezogen werden können. Häufig ist auch die +-Funktion eines Hormons mit der —Funktion anderer verknüpft. So stellt die Akromegalie eine + Funktion dar in bezug auf das Wachstumshormon, das thyreotrope Hormon und die den Kohlenhydratstoffwechsel regulierenden Hormone und eine —Funktion in bezug auf die gonadotropen Wirkstoffe. Bei der Simmondsschen Krankheit scheint der gesamte Hormonkomplex vermindert gebildet zu werden. Da es bei der Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder im Einzelfall schwer zu entscheiden ist, welcher Hormonkomplex fehlt, ist es sicher für die Mehrzahl der Fälle das beste, den Gesamtkomplex, wie er in den einzelnen Präparaten vorliegt, therapeutisch zu verabfolgen, zumal nachteilige Folgen durch die Zufuhr der Vorderlappenhormone in den Mengen, wie sie uns in den Präparaten zur Verfügung stehen, nie beobachtet worden sind.

Andererseits gibt es aber Gesichtspunkte, die eine Aufspaltung des Hormonkomplexes aus therapeutischen Gründen erwünscht erscheinen lassen. Zunächst ist es möglich, daß die einzelnen in dem Gesamtextrakt vorliegenden Hormone sich gegenseitig beeinflussen. Für das gonadotrope und das Wachstumshormon ist dies sicher. Die gonadotropen Hormone hemmen die Wirkungen des Wachstumshormons. Es gibt weiter eine Reihe von Störungen, zu deren wirksamer

J… K… Endok…logie 3 Aufl.

Wenn trotz der günstigen Erfahrungen eine breitere Anwendung des Prolactin noch nicht erfolgt ist, so liegt das an den recht unangenehmen Nebenerscheinungen, die von der Mehrzahl der Untersucher beobachtet wurden. So beschreibt WARNER lokale Reaktionen, Temperatursteigerungen und schwere anaphylaktische Zustände. Bei dieser Sachlage beansprucht die Mitteilung von PREISSECKER in Übereinstimmung mit eigenen Erfahrungen besonderes Interesse, daß das Hormon rectal resorbiert wird. Dies läßt sich im Tierversuch beim Meerschweinchen einwandfrei nachweisen. Auch die ersten klinischen Erfahrungen PREISSECKERs mit Prolactinzäpfchen lauten günstig. Ein entsprechendes Präparat ist unter dem Namen Pralacton in Deutschland in den Handel gebracht worden. Erwähnung verdient hier auch noch die Suppletansalbe, die Prolactin in Salbenform enthält, obwohl die percutane Resorption des Hormons noch nicht mit Sicherheit bewiesen ist.

8. Die Hormonbehandlung anderer Störungen.

Es bleibt noch übrig, auf die Behandlung der mannigfachen Sexualstörungen der Unterentwicklung, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe und cystischen Hyperplasie näher einzugehen, doch gehört diese Frage heute so sehr in das Gebiet des Gynäkologen, daß ich mich, zumal mangels eigener Erfahrungen, hier nicht ganz zuständig fühle. Es sei auf zusammenfassende Darstellungen, wie sie in den letzten Jahren von GELLER, HEIDLER, KAUFMANN, NEUMANN, SIEBKE und kürzlich von BÜTTNER gegeben worden sind, hingewiesen. Auch bei dieser Indikation scheinen nach den Berichten von WESTMANN und RYDBERG die aus dem Harn und Serum trächtiger Stuten gewonnenen Präparate (Antex) in Kombination mit solchen aus dem Schwangerenharn (Physex) sehr viel wirksamer zu sein als alle bisher verabfolgten Hypophysenpräparate. In der Behandlung männlicher Sexualstörungen ist gelegentlich über gute Erfolge berichtet worden, z. B. bei gleichzeitiger Kombination mit den männlichen Sexualhormonen (ERBEN, HANSEN, RITTER u. a.). Von den Schwangerenharnpräparaten wird man, da sie nur eine beschränkte Wirkung [illegible] Erfolg nur bei bestimmten [illegible] der Keimdrüsen des Menschen haben, [illegible] kationen für [illegible] erwarten können. Als Hauptindikation [illegible] lassen sich heute die Menorrhagie, [illegible] und, wie bereits erwähnt, der Kryptorchismus [illegible] Keimdrüsen [illegible] Fällen von Hypofunktion der [illegible] hat vielfach versagt. [illegible] spricht hier mehr [illegible] und die Behandlung [illegible]

Abgesehen [illegible] dem Vorderlappen verlappenhormone [illegible] zeigen, daß die Präparate [illegible] der Hypophysenvorder[illegible] von Einzelbeobachtungen die [illegible] tionell [illegible] Gelenkerkrankungen [illegible] als nützlich erwiesen. [illegible] von OBERMANN, der eine fast Hypophysenmedia [illegible] von RITTER, der endokrine [illegible] erfahren hat.

Die Therapie [illegible] richtiger Dosierung und [illegible] Indikation [illegible] sind aber noch [illegible] mehr erreichen [illegible] Wir deren [illegible] sehr viel über die [illegible] Wege gehen, an [illegible] des Arztes [illegible]

II. Therapie mit Hinterlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien.

Die Therapie mit Vorderlappenhormonen steht, wie in dem ersten Teil ausgeführt, ganz in der Entwicklung. Für die Therapie mit Hinterlappenhormonen liegen die Verhältnisse anders. Seit einer Reihe von Jahren existieren vollwertige, nach Einheiten deklarierte Präparate, und die Indikationsstellungen und Erfahrungen mit ihrer Anwendung umgreifen bereits ein fest abgeschlossenes und weitgehend gesichertes Gebiet.

Der Hinterlappen enthält eine Mehrzahl von Stoffen (s. S. 40ff.), die in zwei Fraktionen, α- und β-Hypophamin, chemisch getrennt worden sind. Die therapeutisch wichtigsten Anteile sind das uteruswirksame Oxytocin, das blutdrucksteigernde Vasopressin und das antidiuretisch wirksame Adiuretin. Außerdem entfalten die Hinterlappenextrakte noch eine Reihe von weiteren pharmakologischen Wirkungen, von denen noch nicht sicher feststeht, an welche Komponente sie gebunden sind. Praktisch wichtig ist die Erregung der glatten Muskulatur (Gallenblase, Ureter und Darm) durch die Vasopressinfraktion. Außerdem lösen Hinterlappenpräparate eine geringfügige Blutzuckersteigerung aus und beheben die Symptome des hypoglykämischen Schocks.

Die Handelspräparate stellen Gesamtextrakte aus dem Hinterlappen bzw. Hinterlappentrockenpulver dar. Orasthin, Pitocin und Myo-Pituigan enthalten den uteruswirksamen, Tonephin, Pitressin und Vaso-Pituigan den blutdruck- und antidiuretisch wirksamen Anteil in isolierter Form. Alle Präparate werden in VOEGTLIN-Einheiten (VE) deklariert. *1 VE ist diejenige Menge, die in 0,5 mg eines nach bestimmten Vorschriften hergestellten Standardpulvers vorhanden ist.* Die Auswertung geschieht am isolierten Meerschweinchenuterus nach der Methode von TRENDELENBURG bzw. an dem Blutdruck der dekapitierten Katze. Nach den Feststellungen von GLAUBACH und MOLITOR ist das Verhältnis der drei Hauptkomponenten (Oxytocin, Vasopressin, Adiuretin) in dem Drüsenmaterial verschiedener Herkunft immer konstant, so daß die Testierung einer dieser drei Komponenten damit auch den Gehalt an den übrigen beiden zuverlässig angibt.

Ob diese Verhältnisse immer gewahrt sind, wie GLAUBACH und MOLITOR glauben, muß allerdings etwas bezweifelt werden. Eigene Erfahrungen zeigten mir, daß bei verschiedenen Tierarten doch Schwankungen in den gegenseitigen Verhältnissen der drei Anteile vorkommen. Bei einer Auswertung auf Blutdrucksteigerung und Antidiurese am Menschen finden FORÓ und LENDVAI ebenfalls Differenzen in dem Verhältnis dieser drei Komponenten verschiedener Handelspräparate.

Der Gehalt an VE in 1 ccm der Handelspräparate ist sehr verschieden. Dieser Umstand muß beachtet werden. Immer wieder trifft man in der Praxis wie in Publikationen auf Mitteilungen, die sich nur auf Kubikzentimeter beziehen. Der Arzt ist es gewohnt, in 1 ccm die Dosis einer einmaligen Verabfolgung vorzufinden. Viele der Schädigungen, die nach Hinterlappenextrakten beobachtet worden sind, beruhen nur darauf, daß der Arzt nicht in VE, sondern nach Kubikzentimetern dosiert hat. Die stärksten Präparate, z. B. das Pituitrin der Firma Parkes Davis, enthalten in 1 ccm 10 VE, die schwächsten, so das Physormon, 2 VE. Allein diese Gegenüberstellung zeigt, welche verhängnisvollen Folgen es haben kann, wenn statt in VE die Dosierung nach Kubikzentimetern erfolgt.

Die orale Verabfolgung der Präparate kommt nicht in Frage. Die gesamten Hinterlappenhormone sind eiweißartiger Natur und werden von den tryptischen Fermenten des Verdauungskanals zerstört. Die Injektionen können subcutan, intramuskulär und intravenös gegeben werden. Resorptionszeit und Eintritt der Wirkung sind entsprechend der Reihenfolge dieser Aufzählung schneller bzw. stärker. Die subcutane und intramuskuläre Verabfolgung bewirkt beim Menschen keine Steigerung des Blutdruckes, hingegen tritt eine deutliche Blässe auf als Folge einer Capillarkontraktion. Die Gesichtszüge treten

Wenn trotz der günstigen Erfahrungen eine breitere Anwendung d lactins noch nicht erfolgt ist, so liegt das an den recht unangenehmen erscheinungen, die von der Mehrzahl der Untersucher beobachtet wurd beschreibt WERNER lokale Reaktionen, Temperatursteigerungen und sc anaphylaktische Zustände. Bei dieser Sachlage beansprucht die Mitteilun PREISSECKER in Übereinstimmung mit eigenen Erfahrungen besonderes Inte daß das Hormon rectal resorbiert wird. Dies läßt sich im Tierversuch beim schweinchen einwandfrei nachweisen. Auch die ersten klinischen Erfahru PREISSECKERs mit Prolactinzäpfchen lauten günstig. Ein entsprechendes Prap ist unter dem Namen Prälacton in Deutschland in den Handel gebracht wor Erwähnung verdient hier auch noch die Suppletansalbe, die Prolactin in Salb form enthält, obwohl die percutane Resorption des Hormons noch nicht Sicherheit bewiesen ist.

8. Die Hormonbehandlung anderer Störungen.

Es bleibt noch übrig, auf die Behandlung der mannigfachen Sexualstörungen der Unterentwicklung, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe und cystischen Hyperplasie näher einzugehen, doch gehört diese Frage heute so sehr in das Gebiet des Gynä kologen, daß ich mich, zumal mangels eigener Erfahrungen, hier nicht ganz zu ständig fühle. Es sei auf zusammenfassende Darstellungen, wie sie in den letzten Jahren von GELLER, HEIDLER, KAUFMANN, NEUMANN, SIEBKE und kürzlich von BÜTTNER gegeben worden sind, hingewiesen. Auch bei dieser Indikation scheinen nach den Berichten von WESTMANN und RYDBERG die aus dem Harn und Serum trächtiger Stuten gewonnenen Präparate (Antex) in Kombination mit solchen aus dem Schwangerenharn (Physex) sehr viel wirksamer zu sein als alle bisher verabfolgten Hypophysenpräparate. In der Behandlung männlicher Sexual störungen ist gelegentlich über gute Erfolge berichtet worden, z. B. bei gleich zeitiger Kombination mit den männlichen Sexualhormonen (FREEN, HANSEN, RITTER u. a.). Von den Schwangerenharnpräparaten wird man, da sie nur eine beschränkte Wirkung auf die Keimdrüsen des Menschen haben, einen Erfolg nur bei bestimmten Zuständen erwarten können. Als Hauptindi kationen für die Schwangerenharnpräparate lassen sich heute die Menor rhagie, insbesondere als Folge der Follikelpersistenz, und, wie bereits er wähnt, der Kryptorchismus bezeichnen. In Fällen von Hypofunktion der Keimdrüsen sind die therapeutischen Erfolge unsicher, und die Behandlung hat vielfach versagt. Das gonadotrope Hormon aus dem Vorderlappen ver spricht hier mehr Erfolg.

Abgesehen von den aufgeführten Hauptindikationen der Hypophysenvorder lappenhormone gibt es noch eine große Zahl von Einzelbeobachtungen, die zeigen, daß die Präparate sich auch in anderer Hinsicht als nützlich erweisen. Es sei hier hingewiesen auf die Beobachtungen von CURSCHMANN, der eine *funk tionelle Oligurie* und eine echte *Magenatonie*, die von BEYER, der *endokrine Gelenkerkrankungen* oder die von BENGTSON, der die *Alopecie* erfolgreich mit Hypophysenvorderlappen behandelte.

Die Therapie mit Vorderlappenpräparaten kann bei richtiger Indikation, richtiger Dosierung und Verabfolgungsform sehr schöne Erfolge zeitigen. Wir sind aber noch keineswegs am Ziel, es läßt sich auf diesem Gebiete noch sehr viel mehr erreichen. Zwei Gründe sind es, die hier hindernd im Wege stehen, an deren Beseitigung wir arbeiten müssen: die unzulänglichen Kenntnisse des Arztes über die Hormone und Hormonwirkungen und die noch in vieler Hinsicht unzu reichenden Präparate.

II. Therapie mit Hinterlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien.

Die Therapie mit Vorderlappenhormonen steht, wie in dem ersten Teil ausgeführt, ganz in der Entwicklung. Für die Therapie mit Hinterlappenhormonen liegen die Verhältnisse anders. Seit einer Reihe von Jahren existieren vollwertige nach Einheiten deklarierte Präparate, und die Indikationsstellungen und Erfahrungen mit ihrer Anwendung umgreifen bereits ein fest abgeschlossenes und weitgehend gesichertes Gebiet.

Der Hinterlappen enthält eine Mehrzahl von Stoffen (s. S. 40ff.), die in zwei Fraktionen α- und β-Hypophamin chemisch getrennt worden sind. Die therapeutisch wichtigsten Anteile sind das uteruswirksame Oxytocin, das blutdrucksteigernde Vasopressin und das antidiuretisch wirksame Adiuretin. Außerdem enthalten die Hinterlappenextrakte noch eine Reihe von weiteren pharmakologischen Wirkungen, von denen noch nicht sicher feststeht, an welche Komponente sie gebunden sind. Praktisch wichtig ist die Erregung der glatten Muskulatur (Gallenblase, Ureter und Darm) durch die Vasopressinfraktion. Außerdem lösen Hinterlappenpräparate eine geringfügige Blutzuckersteigerung aus und beheben die Symptome des hypoglykämischen Schocks.

Die Handelspräparate stellen Gesamtextrakte aus dem Hinterlappen bzw. Hinterlappentrockenpulver dar. Orasthin, Pitocin und Myo-Pituigan enthalten den uteruswirksamen, Tonephin, Pitressin und Vaso-Pituigan den blutdruck- und antidiuretisch wirksamen Anteil in isolierter Form. Alle Präparate werden in VOEGTLIN-Einheiten (VE) deklariert. *1 VE ist diejenige Menge, die in 0,5 mg eines nach bestimmten Vorschriften hergestellten Standardpulvers vorhanden ist.* Die Auswertung geschieht am isolierten Meerschweinchenuterus nach der Methode von TRENDELENBURG bzw. an dem Blutdruck der dekapitierten Katze. Nach den Feststellungen von GLAUBACH und MOLITOR ist das Verhältnis der drei Hauptkomponenten (Oxytocin, Vasopressin, Adiuretin) in dem Drüsenmaterial verschiedener Herkunft immer konstant, so daß die Testierung einer dieser drei Komponenten damit auch den Gehalt an den übrigen beiden zuverlässig angibt. Ob diese Verhältnisse immer gewahrt sind, wie GLAUBACH und MOLITOR glauben, muß allerdings etwas bezweifelt werden. Eigene Erfahrungen zeigten mir, daß bei verschiedenen Tierarten doch Schwankungen in den gegenseitigen Verhältnissen der drei Anteile vorkommen. Bei einer Auswertung auf Blutdrucksteigerung und Antidiurese am Menschen finden FORÓ und LENDVAI ebenfalls Differenzen in dem Verhältnis dieser drei Komponenten verschiedener Handelspräparate.

Der Gehalt an VE in 1 ccm der Handelspräparate ist sehr verschieden. Dieser Umstand muß beachtet werden. Immer wieder trifft man in der Praxis wie in Publikationen auf Mitteilungen, die sich nur auf Kubikzentimeter beziehen. Der Arzt ist es gewohnt, in 1 ccm die Dosis einer einmaligen Verabfolgung vorzufinden. Viele der Schädigungen, die nach Hinterlappenextrakten beobachtet worden sind, beruhen nur darauf, daß der Arzt nicht in VE, sondern nach Kubikzentimetern dosiert hat. Die stärksten Präparate, z. B. das Pituitrin der Firma Parkes Davis, enthalten in 1 ccm 10 VE, die schwächsten, so das Physormon 2 VE. Allein diese Gegenüberstellung zeigt, welche verhängnisvollen Folgen es haben kann, wenn statt in VE die Dosierung nach Kubikzentimetern erfolgt!

Die orale Verabfolgung der Präparate kommt nicht in Frage. Die gesamten Hinterlappenhormone sind eiweißartiger Natur und werden von den tryptischen Fermenten des Verdauungskanals zerstört. Die Injektionen können subcutan, intramuskulär und intravenös gegeben werden. Resorptionszeit und Eintritt der Wirkung sind entsprechend der Reihenfolge dieser Aufzählung schneller bzw. stärker. Die subcutane und intramuskuläre Verabfolgung bewirkt beim Menschen keine Steigerung des Blutdruckes, hingegen tritt eine deutliche Blässe auf als Folge einer Capillarkontraktion. Die Gesichtszüge treten

wie Hinterlappenhormonen und der Nachweis des Melanophorenhormons in dem Harn von Migränekranken, sind die wichtigsten Stützen dieser Auffassung. Sie geben wohl gewisse Hinweise in dieser Richtung, doch sind sie andererseits durchaus nicht so beschaffen, daß man bereits heute von einem hinreichenden Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung sprechen kann.

II. Die Beziehungen der Hypophyse zur Niere und ihren Krankheiten.

Es gibt eine ganze Reihe von Beobachtungen, die dafür angeführt werden können, daß auch die Krankheiten der Niere Symptome zeigen, die für eine Beteiligung des Hypophysenzwischenhirnsystems sprechen.

Albuminurie, Hämaturie, Ödeme und Hochdruck können auch bei Erkrankungen des Hypophysenzwischenhirnsystems ohne nachweisbare Nierenschädigung vorkommen. JUNGMANN beschrieb einen Fall mit Ödemen, Störung des Wasserhaushaltes und der Kochsalzausscheidung als Folge einer Zwischenhirnerkrankung bei intakten Nieren. FR. MÜLLER beobachtete eine *Nephrose* mit allen klassischen Symptomen bei einer Erkrankung des Hypophysenvorderlappens. MARX schilderte eine Beobachtung von WILBUR, in der bei einem Hypophysentumor Symptome einer Nephrose bestanden. Nach einer Punktion in der Annahme, daß eine Cyste vorlage, erfolgte der Tod in der Urämie. Die Obduktion ergab ein Adenocarcinom der Hypophyse. Diese wenigen Beispiele mögen genügen, zu zeigen, daß schwere Nierenfunktionsstörungen mit einem Symptomenbild, wie wir es sonst nur bei Nierenerkrankungen kennen, bei Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems vorkommen können.

Zuerst erweckte *das Krankheitsbild der Schwangerschaftsniere und der Eklampsie* den Verdacht, daß ein Hyperaktivitätszustand des Hinterlappens hier ursächlich beteiligt sein könnte (HOFBAUER, ROSSENBECK, KÜSTNER, FAUVET, ANSELMINO und HOFFMANN). Die gesamten mit der Gestation zusammenhängenden Vorgänge und Umstellungen im endokrinen System werden von der Hypophyse gesteuert. Die anatomisch faßbaren Veränderungen des Hypophysenvorderlappens wie die Größenzunahme und das Auftreten der sog. Schwangerschaftszellen zeigen eindeutig, welche tiefgreifende Umstellung die Gravidität in der Hypophyse zur Folge hat.

Vom klinischen Gesichtspunkt aus läßt sich die hormonale Theorie der Eklampsie gut stützen. Alle Untersucher sind sich heute darüber einig, daß bei der Eklampsie keine rein lokale Nierenerkrankung vorliegt. Zwischen normaler Gravidität und schwerster Schwangerschaftsniere bestehen fließende Übergänge. Mit Hinterlappenextrakten lassen sich im Tierversuch Blutdrucksteigerung und Diuresehemmung auslösen. Gleichzeitige Gabe von Hinterlappenextrakt mit roßeren Wassermengen führt zu einem Zustand der „*Wasservergiftung*“, und Krämpfen, die den eklamptischen nicht unähnlich sind (ROWNTREE). Beim enschen beobachteten ARNOLD und MARX unter diesen Versuchsbedingungen egentlich eine Hämaturie. Die Narkose ist in der Lage, die Wirkungen der nterlappenextrakte aufzuheben bzw. die antidiuretische in eine diuretische ukehren. Seit STROGANOFF ist die Narkose die wirksamste Therapie der ampsie und auch hier beobachtet man häufig in der Narkose das Einsetzen Diurese. Zwischen den pharmakologischen Wirkungen von Hinterlappen kten und den Erscheinungen bei Eklampsie sind also deutliche Parallelen anden.

Die gewichtigste experimentelle Stütze stellen die Befunde von Anselmino und Hoffmann dar, die im Blutultrafiltrat Stoffe nachwiesen, die beim Kaninchen subcutan verabfolgt blutdrucksteigernd und antidiuretisch wirkten und in ihrem chemischen Verhalten mit den Hinterlappenhormonen übereinstimmten. In dem Blut Nichtgravider wie gesunder Gravider fehlten diese Stoffe. Blutdrucksteigernde wie antidiuretische Stoffe in dem Blut von Eklamptischen wurden auch von Bohn, Marx und amerikanischen Forschern (Theobald, Levitt) gefunden, wenn auch nicht mit der Regelmäßigkeit und in der Menge wie sie Anselmino und Hoffmann nachgewiesen haben. Die Identität dieser Stoffe mit den Hinterlappenhormonen muß jedoch als sehr fraglich gelten.

Durch Zufuhr größerer Dosen von Hinterlappenextrakt lassen sich beim Meerschweinchen in der Leber Nekrosen und auch in der Niere Veränderungen erzielen, die nach Fauvet mit dem histologischen Bild der Organe Eklamptischer identisch sind. Die Befunde als solche wurden bestätigt, doch stimmen die histologischen Bilder mit denen bei Eklampsie nicht überein (Ohligmacher). Vielleicht, daß die Versuche von Knepper hier in der Lage sind, die Situation zu klären. Knepper studierte die Wirkung von Hinterlappenhormon am hyperergischen Tier und konnte bei diesen Tieren histologische Veränderungen erzielen, die in jeder Hinsicht den Befunden bei Eklamptischen glichen.

Die Frage, ob die Eklampsie eine hypophysäre Erkrankung ist, kann noch nicht entschieden werden. Vom klinischen Gesichtspunkt aus spricht vieles dafür; die experimentellen Befunde sind noch unzureichend.

Neue Gesichtspunkte erhielten die *Beziehungen des Hypophysenzwischenhirnsystems zu der Niere* durch die Beschreibung des basophilen Pituitarismus durch Cushing. Die Rolle der basophilen Zellen der Hypophyse in der Genese dieses Krankheitsbildes ist umstritten. Die primäre Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems wird hingegen von fast allen Autoren anerkannt. Schon in der von Cushing veröffentlichten ersten Kasuistik war es bemerkenswert, daß sich Fälle fanden, die in relativ jugendlichem Alter Zeichen einer Nephrosklerose aufwiesen und zum Teil urämisch zugrunde gingen. Die spätere kasuistische Literatur hat diese Beobachtungen noch durch eine Reihe weiterer Fälle vermehrt. Unter 23 Obduktionen findet Raab 7mal eine Nephrosklerose. Eine Albuminurie ist sehr häufig und leichte Grade von Nephritis werden wiederholt vermerkt. Bei diesen Nephritiden handelt es sich meistens um Albuminurie und Hämaturie, und es ist wohl wahrscheinlicher, daß auch hier Nephrosklerosen und nicht Nephritiden vorlagen. Die Nierenbefunde sind so häufig, daß sie wohl kaum auf einem Zufall beruhen können. Sie haben ihre Ursache in den Gefäßveränderungen und der Ausbildung einer vorzeitigen Arteriosklerose, die kaum in einem der zur Autopsie gelangten Fälle vermißt wurde. Es scheinen also auch *Beziehungen zwischen dem Hypophysenzwischenhirnsystem und der Entstehung von arterio- bzw. arteriolosklerotischen Gefäßveränderungen* vorzuliegen.

Albuminurie und Hämaturie, die wichtigsten Nierensymptome der *akuten Nephritis*, lassen sich, wie Marx zeigte, durch Eingriffe am Hypophysenzwischenhirnsystem auslösen.

Marx injizierte bei nicht narkotisierten Hunden nach Entnervung eines Teiles der Kopfhaut hyper- und hypotonische Salzlösungen sowie isotonische Extrakte aus dem Hypophysenhinterlappen in den Ventrikel. Er fand eine vorübergehende Albuminurie, Einschränkung der Diurese, Hämaturie und kurzdauernde Blutdrucksteigerung. Die Injektion von Toxinen, insbesondere dem Scharlachtoxin, wie die Injektion von Liquor von Kranken mit akuter Nephritis lösten dieselben Symptome aus. Die wiederholte Verabfolgung wirksamer Lösungen führte zu einer gesteigerten Empfindlichkeit der Versuchstiere. Marx kommt auf Grund dieser Versuche zu der Anschauung, daß bei der akuten Nephritis entstehende Toxine zu einer vermehrten Ausschüttung von Hinterlappenhormon in den Liquor führen, die dann durch Reizung der entsprechenden Zentren Hochdruck, Albuminurie und Hämaturie auslösen können. Er glaubt,

daß die klinisch so wirksame Lumbalpunktion nicht nur wie bisher angenommen durch Druckentlastung sondern auch durch Beseitigung der Hinterlappen *hormone gunstig wirkt*

Störung da sie vor Auftreten der Nierensymptome nachweisbar sind Da viele Konstanten des Blutplasmas zentral gesteuert werden bzw Änderungen dieser Konstanten Reizwirkungen auf die Zentren ausuben ist es sehr wahrscheinlich daß auch die sich primar bei der Nephrose entwickelnde Storung in dem Blut eiweißbild mit zentralen Storungen im Zusammenhang steht Auf die Fälle von FR v MULLER und WILBUR die das ausgepragte Bild einer Nephrose bei Erkrankungen der Hypophyse aufwiesen sei in diesem Zusammenhang noch einmal hingewiesen

III. Die Beziehungen der Hypophyse zum Intestinaltrakt und zur Ulcuskrankheit.

Die SIMMONDSsche Krankheit geht vielfach mit erheblichen akut auftretenden abdominellen Beschwerden einher die haufig zu Verwechslungen mit Gallen koliken Appendicitiden usw geführt haben In anderen Fallen der Vorder lappeninsuffizienz ist eine Magenatonie ein haufiges Symptom In experimen teller Hinsicht sind die Verhaltnisse noch reichlich unklar Wir kennen wohl die pharmakologischen Wirkungen der Hinterlappenextrakte auf Tonus und Peristaltik der glatten Muskulatur des Darmes doch wissen wir nichts daruber welche physiologische Aufgabe diese Hormone fur die normale Peristaltik des Darmtractus haben Auch die sekretorische Funktion des Magens wird durch Vorderlappen und Hinterlappen

zienz ist eine Achylie die Regel

Magensekretion und zwar sowoh

Besonders interessant und

Durch sehr große Dosen

en schwere entzundliche

im Magen zu erzielen

ch den Vasopressinanteil

Dieser zunachst rein pharmakologisch interessante Versuch erhalt jedoch eine *etwas andere Bedeutung durch die klinischen Beobachtungen von* CUSHING CUSHING hat als erster darauf hingewiesen daß bei Hirntumoren sowie bei Mittelhirnblutungen gelegentlich Perforationen akut entstandener Magenulcera zur Beobachtung kommen Diese Befunde sind in der letzten Zeit von den ver schiedensten Autoren bestatigt worden Durch intraventrikulare Injektion von Hinterlappenextrakten sah CUSHING beim Menschen Zunahme der Magen motilitat vermehrten Tonus Supersekretion und Erbrechen Die Labilität des

agus ist ein schon

Fassen wir diese

gende interessante

ormon kommt es

Dieser vermehrte

Tonus hat Supersekretion Hypermotilitat und lokale Gefäßspasmen des Magens zur Folge Auf diesem Boden kann sich das Ulcus entwickeln

IV. Hypophyse und blutbildendes System.

Es gibt ein zwar nicht immer vorhandenes, aber doch so oft beobachtetes typisches Verhalten des Blutbildes bei hypophysären Erkrankungen, daß direkte oder indirekte Beziehungen der Hypophyse zur Blutbildung mit Sicherheit angenommen werden können. Dieses Blutbild ist charakterisiert durch eine leichte Anämie von sekundärem Typ, eine leichte Leukopenie mit relativer Lymphocytose und einer Vermehrung d [illegible]
und Morbus Cushing sind gelegentlich
Erythrocyten gefunden worden. Die
physektomie am Tier stimmen mit den
lappeninsuffizienz gut überein. Anhalt
der Blutbildung durch die Hypophyse
lich, daß es sich um Rückwirkungen über Nebenniere bzw. Schilddrüse handelt. Hinweise für eine gestörte Hypophysenfunktion bei Bluterkrankungen bestehen nicht.

V. Hypophyse und Haut.

[illegible]

gelegentlich bei Akromegalie beobachtet worden.

Das Fell hypophysektomierter Tiere wird struppig, spärlich und verliert seinen Glanz und seine Glätte. Durch Zufuhr von Vorderlappenextrakt lassen sich diese Störungen beheben. Auch der Wechsel des Haarkleides im Frühjahr und Herbst steht nach den Befunden von BISSONETTE mit der Hypophyse in Zusammenhang. Er bleibt [illegible]

[illegible] brschein
übrigen

Eine Reihe von Hauterkrankungen sind mit einer Dysfunktion der Hypophyse in Zusammenhang gebracht worden, so die *Alopecia areata, Acne vulgaris* und die seltene *Hydroa vacciniformis*. Diese Zusammenhänge wurden zum Teil aus den bei diesen Erkrankungen mit Vorderlappenpräparaten bzw. solchen aus Schwangerenharn erzielten Erfolgen abgeleitet. Diese Argumentation ist nicht beweisend. Auch hier können wir die durch diese Präparate erzielte Stimulation des endokrinen Systems für den Erfolg verantwortlich machen.

die Zirbel bei einigen Species fast jeder Tierklasse völlig fehlt, auch wo sie bei anderen gut ausgebildet ist. Bei den Säugetieren haben z. B. Wale, Dickhäuter keine Zirbel. v. Kup hat jetzt darauf hingewiesen, daß kurzlebige und sehr fruchtbare Tiere, wie Ratten und Mäuse, eine ... langlebige und weniger fruchtbare, wie Vögel, dagegen eine ... Zirbel aufweisen.

Beim Menschen ist die Zirbeldrüse von wechselnder meist zapfenförmiger Gestalt. Die vorhandenen Variationen in der Form stehen nach Bargmann

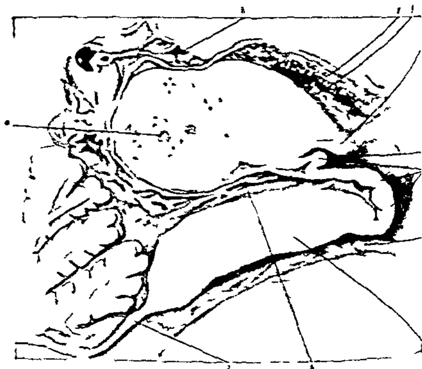


Abb. 3. Topographie der Zirbel. a Zirbel mit Acervulus, b umgeschlagener Teil der ... missura habenularum, d Recessus pinealis, e Untere Stielhälfte und Commissura pinealis, g Plexus chorioideus, h ... Deckplatte, i Aquaeductus ... medullare anticum. (Nach ...

entgegen den Befunden von Aschner ... Geschlecht oder früher durchgemachten Grav... Bergmann ... ein durchschnittliches Gewicht 0,1...g für das männliche Geschlecht. Die A... mit dem Lebensalter sind unzuverlässig un... Menge des vorhandenen Parenchyms ... da C... häufig sind ... im völligen Schwund des ... (Bergmann, Benda). Die von Marburg bereits mit dem 7. Lebensjahr einsetzen soll ... unbewiesen betrachtet.

Beim Menschen findet sich die Zirbel ... liegend. Ihre Spitze ist nach hinten ...

D... e o ...

l... e unt ...

und ...

das Protoplasma entleert
und der eine Besonderheit
Zellen zeigt sternförmige Fortsätze mit kolbigen Enden, die sich vielfach durchflechten. Mit zunehmendem Alter tritt ein Pigmentgehalt auf. Die Frage, ob es sich bei den Pinealzellen um sekretorisch tätige Zellen handelt, ist auch heute vom morphologischen Standpunkt aus nicht entschieden und wird sich nach der Meinung BENDAS morphologisch wohl nie entscheiden lassen.

B. Physiologie.

Auch heute noch ist die Beobachtung der Pubertas praecox bei Teratomen der Zirbeldrüse der wichtigste Hinweis auf eine eventuelle innersekretorische

nicht. Die Befunde sind außer

jungen Hähnen die Zirbeldrüse exstirpiert und diese Versuche 1928 wiederholt. In beiden Versuchsreihen fand er eine Zunahme des Gewichtes der Hoden und ein stärkeres Kammwachstum. Es war eine sexuelle Frühreife aufgetreten. Die Versuche wurden auf andere Tiere (Ratten und Mäuse) ausgedehnt, führten aber zu widersprechenden Resultaten. Nach ENGEL lassen sich die Widersprüche zum Teil dadurch erklären, daß es notwendig ist, die Epiphysektomie in den ersten Lebenstagen auszuführen und daß Ratten und Mäuse im Gegensatz zu Hühnern sehr ungeeignete Versuchstiere sind. Die Versuche mit Implantaten oder Injektionen von Extrakten sind nicht einheitlich ausgefallen. Bei Anwendung relativ großer Extraktdosen sahen CALVET und ENGEL eine Hemmung der Sexualentwicklung, andere Autoren kamen zu einem negativen Ergebnis. ROWNTREE und Mitarbeiter injizierten, ähnlich wie für die Erforschung der Thymusfunktion, Epiphysenextrakte aufeinander folgenden Generationen
sexu
die
Nac
el er mittern eine Beschleunigung des Wachstums

MILCOU und PITISS haben Ratten einen alkalischen Epiphysenextrakt fünf Monate lang injiziert und erzielten bei diesen so behandelten Tieren eine starke Differenz im Größenwachstum im Vergleich zu den Kontrollen. Das Körpergewicht und das Organgewicht, besonders das der Leber, hatten erheblich zugenommen.

eine Bedeutung in der Behandlung der Hypersexualität zuerkennen müssen

Die Schilddrüse und ihre Krankheiten.

A. Anatomie.

Die Schilddrüse umgreift beim Menschen halbmondförmig den Kehlkopf und die oberen Abschnitte der Trachea. Es finden sich 2 Seitenlappen, die durch einen Isthmus miteinander verbunden sind. Die Seitenlappen liegen der unteren Hälfte des Schilddrüsenknorpels an und greifen seitlich bis zu den hinteren Partien des Ringknorpels über. Nach unten können sie bis dicht über das

Bezogen auf das Gewicht ist die *Blutversorgung* der Schilddrüse 5mal größer als die der Niere. Dieses Blut wird der Schilddrüse durch 4—5 starke Arterien zugeführt. Wir unterscheiden je 2 Arteriae thyreoideae craniales und caudales. Als fünfte tritt in der Medianlinie in 10—13% der Fälle noch die Arteria thyreoidea ima hinzu. Die Arteriae thyreoideae craniales entspringen aus der Carotis externa. Sie teilen sich in 3 Äste, die Mittel- und Vorderfläche der Seitenlappen versorgen.

Larynx, Pharynx und Oesophagus versorgen, so daß alle 4 Arterien unterbunden werden können, ohne daß eine ernsthafte Störung in der Blutversorgung eintritt. In der Schilddrüse selbst teilen sich die Gefäße sehr fein auf und umflechten die Follikel. Die Schilddrüsenarterien zeigen als Besonderheit eigenartige Zellpolster, die zwischen Elastica interna und Endothellamelle gelegen sind und das Gefäßlumen einengen können. Es wird angenommen, daß diese

Die Vena ima ist im Gegensatz zu der Arteria konstant vorhanden. Die Lymphgefäße bilden ebenfalls ein dichtes Netz an der Oberfläche des Organs und laufen mit den großen Venenstämmen parallel. Die starke Blutversorgung der Schilddrüse steht nicht nur mit
eine Bedeutung für die
des Gehirns. Die Verhä

In der *Gravidität* nimmt die Schilddrüse an Umfang und Gewicht zu. Doch ist es fraglich, ob eine Funktionssteigerung mit dieser Größenänderung verbunden ist. Auch mit der Menstruation werden häufig Schwankungen in der Größe des Organs beobachtet.

Die *Änderungen in dem Funktionszustand* des Organs gehen mit ganz bestimmten histologischen Änderungen einher, so daß wir heute aus der anatomischen Struktur Rückschlüsse auf die Funktionsintensität machen können. Das Bild der ruhenden Schilddrüse ist gekennzeichnet durch ein niedriges Epithel, durch reichlich sich rötlich färbendes Kolloid und große Drüsenacini (s. Abb. 39), das der aktiven Schilddrüse durch hohes zylindrisches Epithel, durch wenig sich blau oder überhaupt nichtfärbendes Kolloid, durch Zellreichtum und kleine Acini (s. Abb. 40). Der Übergang von einer Form in die andere vollzieht sich rasch, und auch in einer nichtaktivierten Schilddrüse finden sich häufig Abschnitte, welche die Kriterien der Tätigkeit zeigen. Selbst in der hoch aktiven Schilddrüse läßt sich chemisch noch Kolloid nachweisen, auch wenn dies histologisch nicht mehr möglich ist. Besonders charakteristisch sind die Änderungen, die der GOLGI-*Apparat* erfährt (OKKELS). Der GOLGI-Apparat ist in allen sekretorisch tätigen Zellen gut entwickelt. Seine Größe hängt eng mit der Aktivität, seine Lage wahrscheinlich mit der Richtung, in der eine Sekretion erfolgt, zusammen. Bei der ruhenden Drüse zeigt sich der GOLGI-Apparat als ein fein verästeltes Gebilde mit wenig Verzweigungen. Er liegt supranucleär. In der aktiven Schilddrüse zeigt er eine starke Vergrößerung. Die filamentöse Form ist nicht mehr nachweisbar, dafür findet sich eine plumpe und breite Struktur. Er liegt apikal. Ob wir diese Änderungen in der Lage als veränderte Sekretionsrichtung auffassen dürfen, ist fraglich. OKKELS glaubt, daß mehr mechanische Momente maßgebend sind.

Das histologisch nachweisbare Produkt der Schilddrüsenzellen ist das *Kolloid*. Es entsteht in den Zellen in Form von feinen Tropfen und wird in das Lumen der Acini abgesondert. Man glaubt, daß bei aktiven Schilddrüsen eine Resorption des Kolloids und eine Abgabe direkt in die Blutbahn stattfindet. Aber auch bei der normal tätigen Schilddrüse muß man mit einer direkten Abgabe der Zellprodukte an die umgebenden Blut- bzw. Lymphwege rechnen. Nach SUNDER-PLASSMANN, dessen Befunde bereits oben geschildert wurden, ist die Resorption und Sekretion des Kolloids die Aufgabe einer besonderen Zellart, der nh-Zellen, die eine besonders innige Verbindung mit dem vegetativen Nervensystem zeigen. Sie erfolgt nach Ansicht dieses Autors ganz unter dem Einfluß des parasympathischen Nervensystems. Über die funktionelle Bedeutung des Kolloids wird in dem physiologischen Teil berichtet.

B. Physiologie.

I. Chemie des Schilddrüseninkretes.

Das Hormon der Schilddrüse — das *Thyroxin* — ist seiner chemischen Konstitution nach bekannt (KENDALL 1915—1919) und von HARINGTON 1927 synthetisch dargestellt worden. Es ist ein p-Oxydijodphenyläther des Dijodtyrosins von der umstehenden Formel. Das chemisch reine Thyroxin ist ein weißes, geruch- und geschmackloses Pulver. Es ist resistent gegen Hitze, Oxydationen und Reduktionen. Seine Löslichkeit ist weitgehend vom Reinheitsgrad abhängig. Das chemisch reine Thyroxin ist in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln schlecht, in verdünnter alkoholischer Säure oder Lauge gut löslich.

Es enthält 65,3% Jod. Das synthetische Thyroxin ist racemisch. Biologisch erweist sich die l-Form als doppelt so wirksam wie die racemische (FOSTER), 3mal wirksamer als die d-Form und genau so wirksam wie Schilddrüsenpulver. Aus diesen Befunden müssen wir schließen, daß das natürlich vorkommende Thyroxin linksdrehend ist. Nach Entfernung des Jods verliert Thyroxin seine Wirksamkeit. Die Beseitigung der beiden der OH-Gruppe benachbarten Jodatome schwächt die Wirksamkeit ab, ebenso der Ersatz der Jodatome durch Brom.

$$HO{-}C_6H_2J_2{-}O{-}C_6H_2J_2{-}CH_2{-}\overset{+}{C}H(NH_2){-}COOH$$

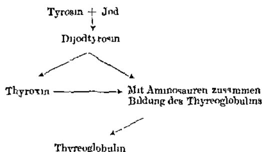
Das Thyroxin läßt sich aus allen Schilddrüsen isolieren. Es ist in der Drüse wahrscheinlich an Globulin gebunden. Etwa 50% des Trockengewichtes der Schilddrüse bestehen aus *Thyreoglobulin*. Dieses ist ein Pseudoglobulin mit einem wechselnden Jodgehalt, aber einer recht konstanten Zusammensetzung in bezug auf die Aminosäuren. Auch der Gehalt der Schilddrüse an Thyreoglobulin wechselt sehr. Es wurde ein Molekulargewicht von 675000 ermittelt. Neben dem Thyreoglobulin findet sich immer auch *Dijodtyrosin*.

$$HO{-}C_6H_2J_2{-}CH_2{-}CH(NH_2){-}COOH$$

ABELIN nimmt an, daß zwischen Thyroxin und Dijodtyrosin eine aminosäureartige Verkettung besteht. Es ist wahrscheinlich, daß dieser Körper von der vorstehenden chemischen Formel gewisse antagonistische Funktionen zu dem Thyroxin hat. Es fördert allerdings auch die Metamorphose der Kaulquappe, die übrigen spezifischen Wirkungen des Thyroxins zeigt es hingegen nur in sehr hohen Dosen. Die Stellung des Dijodtyrosins zu dem Thyroxin gibt nachfolgendes Schema nach BROCKMANN und MAIER. Es ist fraglich, ob wir Dijodtyrosin als gesondertes Hormon der Schilddrüse, dem eine antagonistische Funktion gegenüber dem Thyroxin zukommt, ansprechen dürfen. Es ist auch möglich, daß das Dijodtyrosin nur ein normales Zwischenprodukt bei der Bildung des Thyroxins ist. Gegen den Hormoncharakter spricht, daß zur Erzielung des dämpfenden Effektes relativ große Mengen erforderlich sind. Doch hat ABELIN jodhaltige, thyroxinfreie Verbindungen isoliert, die bei weiterer Spaltung Dijodtyrosin liefern und, bezogen auf den Jodgehalt, bereits in wenigen γ sich als hoch aktiv erwiesen. Damit wird die Vermutung, daß das Dijodtyrosin ein weiteres Hormon der Schilddrüse darstellt, erheblich gestützt. Der Weg der Thyroxinbildung im Organismus ist lange Gegenstand der Diskussion gewesen. Es gibt theoretisch die Möglichkeit der Bildung des Thyroxins über das Desjodothyroxin (Thyroxin ohne Jod) oder durch die Verbindung von 2 Molekülen von Dijodtyrosin unter Abspaltung einer Seitenkette. LUDWIG und v. MUTZENBECHER sowie LAUTENSCHLÄGER und BOCKMÜHL gelang durch Jodierung verschiedener Eiweißkörper die Darstellung jodierten Kaseins, das Schilddrüsenwirkung zeigte und aus dem Thyroxin dargestellt werden konnte. Auch Dijod- und Monojodthyrosin waren nachweisbar, woraus die Autoren schließen, daß der Aufbau des Thyroxins wahrscheinlich vom Tyrosin über Mono- und Dijodverbindungen erfolgt. Dieser Schluß wurde weiter gestützt durch die Feststellungen von Thyroxin in Lösungen von Dijodtyrosin, die mehrere Tage bei 37° in natronalkalischer Lösung gestanden hatten. Es ist damit also die Bildung des Thyroxins über das Dijodtyrosin sehr wahrscheinlich geworden.

+ Asymmetrisches C-Atom.

Die biologisch wichtigste Komponente des Thyroxins ist das *Jod*. Der Jodgehalt der Schilddrüse ist schon lange bekannt und Gegenstand zahlreicher
...thält einige Milligramm Jod, das
Das Jod kommt in der Drüse in
wasserlöslichen Form (anorgani...
n Alkohol und Aceton unlöslichen
n einer unlöslichen Form (an die
...denen Bindungen, in denen das
Jod vorliegt, beträgt 20 55 25. Das Jod ist in allen Abschnitten der Schilddrüse nachweisbar. Im Kolloid finden sich 95% und etwa 10 mal mehr als im Epithel. Zwischen dem Jodgehalt des Epithels und dem des Kolloids besteht ein konstantes Verhältnis. Das Kolloid enthält jedoch einen wesentlich größeren Anteil des Thyroxinjods. Bei der Aktivierung der Schilddrüse nimmt der Jodgehalt des Kolloids ab. Das beim Gesunden konstante Verhältnis des Thyroxinjods zum Gesamtjod ist nicht mehr gewahrt, während dieses Verhältnis im Epithel normal bleibt. Die Schilddrüse kann also unabhängig über das Kolloid und die in ihm gespeicherten Stoffe verfügen. Diese wichtigen Befunde, die wir in erster Linie den Untersuchungen von GRAB



...ist eine homogene, etwas viskose Flüssigkeit, in der sich eine B...
lassen (DE ROBERTIS). Es
des Thyreoglobulins betei...
und in den Epithelien nachweisbar.

Da das Jod ein wichtiger Baustein des Thyroxins ist und durch chemische Methoden nachgewiesen werden kann, stellt der *Jodgehalt der Organe und Körpersäfte* einen gewissen Maßstab für den Thyroxingehalt dar. Doch muß daran festgehalten werden, daß nur ein Teil des so erfaßten Jods als Thyroxin bzw. als Jodthyreoglobulin vorliegt. Der überwiegende Teil des zirkulierenden Jods ist in der Albuminfraktion. Dieses, auch als hormonales Jod bezeichnet, ist nach SALTER ein zuverlässiger Index für die Schilddrüsenaktivität. So fand sich ein deutlicher Unterschied in dem chemischen Verhalten zwischen Hyperthyreose
...rch Zusatz von Thyroxin
...Trennung des hormonalen
...also kein Thyreoglobulin
...von den Zellen gelieferte
...kleinere Proteinmoleküle
gespalten wird. Das Jod entstammt der Nahrung. Jodzufuhr führt zur Jodspeicherung in der Schilddrüse. Nach 16—30 Stunden ist von außen zugeführtes Jod in Jodthyreoglobulin übergeführt. Im Blut beträgt der Jodgehalt unter normalen Bedingungen etwa 10—15 γ in 100 ccm. 25—30% dieses Jods sind in Alkohol unlöslich, an Eiweiß gebunden und entsprechen wahrscheinlich dem Hormongehalt. Der Jodquotient, das ist das Verhältnis zwischen

f) Schilddruse und Mineralstoffwechsel

Die Anderungen im Mineralstoffwechsel sind bei Schilddrusen Hypo [illegible] rte [illegible] Da[illegible] nd [illegible] *den Harn* Nach *Injektion* von Thyroxin und von thyreotropem Hormon [illegible] sich eine Abnahme des Na Gehaltes der Leber und des Plasmas bei gleichble[illegible] *den Werten fur Cl* und K (SCHNEIDER und WIDMANN) Als Ursache dachten [illegible] Autoren an eine Leberschadigung

III. Schilddruse und Organfunktionen.

a) Schilddruse und Kreislauf

Die einmalige Gabe von Thyroxin bewirkt im Tierversuch *hochstens* [illegible] geringgradige Steigerung der Pulsfrequenz Bei langer dauernder Verabf[illegible] [illegible] wie Storungen die wir mit denjenigen beim Basedow Kranken [illegible] vergleichen konnen Die Pulsfrequenz ist heraufgesetzt Schlagvolumen [illegible] volumen zirkulierende Blutmenge und die Umlaufgeschwindigkeit des [illegible] sind erhöht Schließlich entwickeln sich auch im Tierversuch Vorhofflat[illegible] und Vorhofflimmern *Beim schilddrusenlosen Tier* findet sich ein etwas [illegible] rigter Blutdruck Das Herz ist den normalen Bedurfnissen durchaus gewach[illegible] versagt aber deutlich bei erhohten Anforderungen *Die verschiedenen* Kreis[illegible] größen verhalten sich zu denen bei Hyperthyreoidismus genau entgegenge[illegible] [illegible] Verhaltnisse durch die verschiedensten *Autoren* [illegible] eingehend [illegible] worden (H [illegible] BANSI, PARADE u a) sie werden [illegible] der [illegible] Tabelle 9 nach PARADE zusammengefaßt

Tabelle 9. Der Kreislauf bei Störungen der Schilddrusenfunktion.

	Hypothyreose	Normal	Hyperthyreose
[illegible]	Abfall bis auf etwa 1,5 l	etwa 4,0 l	Anstieg bis auf 9 l
[illegible]	Abfall bis auf 50	etwa 72	Anstieg 90—160 und mehr
Schlagvolumen	[illegible]	etwa [illegible] ccm	Anstieg 100 ccm
[illegible]	Abfall bis auf 1,5 l	etwa 4,5 l	Anstieg [illegible] l
[illegible]	Verlangsamt etwa 40 Sek.	etwa 24 Sek.	Beschleunigt bis auf 5 Sek.
[illegible]	[illegible]	etwa 40 mm Hg	Vergrößert, Minimaldruck erniedrigt
[illegible]	Erniedrigt etwa [illegible]	etwa [illegible]	Erhöht etwa 35°

[illegible] Schild[illegible] [illegible] bei Hyper[illegible] heraufgesetzt

[illegible] der Herztatigkeit und der Krei[illegible] [illegible] des Thyroxins am H[illegible] [illegible] das Nervensystem [illegible] [illegible] daß das [illegible] Herz [illegible] Vena jugularis transplantierte Herz [illegible] BURGENKAMP und [illegible] auf das Herz durch [illegible] [illegible]

ındumsatzes und dem Kreislauf besteht eine feste Koppelung Bei der Thyreo
ikose verhalt sich der Kreislauf nicht anders als bei Steigerung des Um
zes aus anderen Grunden Es ist daher zunachst nicht einzusehen warum
m Hyperthyreo [illegible]

Ursache der verzogerten O_2 Abgabe anspricht Infolge der schlechten Aus
tzung des Sauerstoffs in der Peripherie wird nur ein Teil der Milchsaure zu
kogen resynthetisiert und ein erhohter Anteil verbrannt Der Milchsaure
ialt des Blutes ist gesteigert Die Kreislaufanderungen entsprechen in jeder
nsicht denjenigen die wir beim Gesunden bei erhohter korperlicher Tatigkeit
obachten Diese standige Überlastung kann auf die Dauer nicht ertragen
rden und fuhrt zur Herzhypertrophie und schließlich zum Versagen des
reislaufes (s S 161ff)

Die peripheren Gefaße sind auffallend weit und zeigen einen verminderten
nus Der Blutdruck ist normal oder nur unwesentlich erhoht die Amplitude
vergroßert

Auch die Anderungen der Atmung die eine Beschleunigung und erhohte
equenz bei verminderter Atemtiefe bei Hyperthyreoidismus und ein ent
gengesetztes Verhalten bei Hypothyreoidismus zeigen sind zum großten Teil
r Folge der Storungen des Kreislaufes und der Gewebsatmung

b) Schilddruse und Nieren

De Nierensekretion wird durch Thyroxinzufuhr gefordert doch beruht dies
hrscheinlich nicht auf einem unmittelbaren Angriffspunkt des Thyroxins an
r Niere sondern wie oben ausgefuhrt auf einer Mobilisation des Gewebs
assers

c) Schilddruse und Verdauungsorgane

Die chronische Verabfolgung von Thyroxin bewirkt verstarkte Hunger
wegungen des Magens raschere Entleerung und Beschleunigung der Dunn
rmpassage Durchfalle sind bei Basedow Kranken ein ebenso haufiges Sym
om wie die Obstipation beim Myxodem Im Experiment bewirkt Thyroxin
ie vermehrte Absonderung des Magen und Pankreassaftes und eine vermin
rte Gallenproduktion Die Erklarung der Beschleunigung der Peristaltik ist
hwierig da dieser Thyroxineffekt durch Vagotomie nicht aufgehoben wird

d) Schilddruse und Nervensystem

Be den [illegible]

stätigt worden (Lohr und Mitarbeiter)

Des weiteren wird auf thyroxinahnliche Wirkungen hingewiesen die gewisse
ubstanzen deren Angriffspunkt an den vegetativen Zentren sicher ist auslosen

Andererseits bewirken diejenigen Gifte die wie Ergotamin oder Luminal auf die Sympathicuszentren lähmend einwirken eine Abschwächung des Thyroxin effektes

Die *Großhirnfunktionen* zeigen sich besonders abhängig von dem Thyroxin Bei schilddrüsenlosen Tieren lassen sich bedingte Reflexe nur schwer mitunter überhaupt nicht erzielen Auf die geistige Unterentwicklung bei Athyreose bzw Kretinismus sei hier nur hingewiesen sie wird in dem klinischen Teil näher behandelt

e) Schilddrüse und Haut

Ähnlich wie bei dem Myxodem des Menschen wurde häufig bei thyreoidekto mierten Tieren eine erhebliche Verdickung der Haut festgestellt Die Haut ist rauh stark schuppend und wasserreich Das Haarkleid solcher Tiere verliert seinen Glanz und wird struppig Die Haare sind brüchig spärlich und können leicht ausgezogen werden Entfernte Haare werden nur unvollkommen ersetzt Die Wundheilung der Haut ist verzögert und es besteht eine Neigung zu Haut infektionen Zwischen der Haut des Myxödematösen und des Basedow Kranken besteht nach F DIEHL der Hauptunterschied in der Beschaffenheit der Horn schicht die bei ersterer Erkrankung in breiten festen Bündeln dem Stratum [illegible] bei letzterer besonders dünn und verquollen ist Daraus [illegible] Resorptionsvermögen des Basedowikers [illegible] beim Basedow und die vermehrte beim Myxödem dürfte darin ihre Ursache haben

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Veränderung des Federkleides bei Vögeln hingewiesen [illegible] und Ersatz der ausgefall[illegible] wickelt sich Hennenfiedri[illegible] zogener Federn wird dur[illegible] der Häutungsprozeß unt[illegible] drüsenlose Tiere zeigen keine Häutungen mehr bzw nur einen in dieser Hinsicht sehr unvollkommenen Vorgang

f) Schilddrüse und Blut

Bei Schilddrüsenmangel entwickelt sich eine mittelschwere Anämie die [illegible] der Perniciosa aufweist Sehr [illegible]

körperchen leicht erhöht die Knochenmarkstätig[illegible] keiner Hyperglobulie da mit vermehrter Bildung auch der Untergang der Zellen ansteigt Beide Vorgänge halten sich die Waage (HEILMEYER)

[illegible] daß der antiperniciöse Leberstoff durch [illegible] ohne Einfluß Die Autoren sprachen [illegible] len bei der Saponin Kollargolanämie [illegible] ob diese Versuche ausreichend sind

Die weißen Blutzellen sind bei Athyreose vermindert bei Hyperthyreose normal [illegible] Die Fähigkeit zum Pha[illegible] Gesamteiweiß gehalt und [illegible] Morbus Basedow

vermindert. Dieses hängt mit einer Globulinvermehrung zusammen. Auch der Eiweißgehalt der Lymphe und der Exsudatflüssigkeit ist bei Hyperthyreoidismus erhöht.

g) Schilddrüse und Entgiftung.

Der hyperthyreotische Organismus verhält sich gegenüber einer Reihe von Giften anders als der normale. So steigt z. B. die Widerstandsfähigkeit der Maus gegenüber *Acetonitril*, ein Verhalten, das zur Auswertung des Thyroxins angewandt wird. Die Empfindlichkeit gegenüber Digitalis nimmt zu. Die therapeutische Breite der Digitalisdroge wird eingeengt. Auch die Empfindlichkeit gegenüber Morphin und Adrenalin erfährt eine Erhöhung. Gegenüber Infektionen erweist sich der hyperthyreotische Organismus als resistenter, und auch der anaphylaktische Schock wird abgeschwächt.

IV. Schilddrüse und Wachstum.

Besonders eindrucksvoll sind die Wirkungen der Schilddrüse auf das Wachstum. Schilddrüsenmangel führt zu einer deutlichen Wachstumshemmung, deren Grad von dem Zeitpunkt abhängt, an dem der Schilddrüsenmangel auftritt bzw. experimentell gesetzt wird. Das gesamte Körperwachstum ist gehemmt, die Eingeweide bleiben klein, nur das Gehirn ist seinem Gewicht nach nicht wesentlich reduziert. Die wichtigsten Änderungen finden sich am Skeletsystem. Die Bildung der Knochenkerne bleibt aus, ebenso die Verknöcherung der Knorpelzonen. Das Milchgebiß bleibt sehr viel länger bestehen als in der Norm. Die Milchzähne fallen nicht aus, so daß häufig doppelte Zahnreihen resultieren. Bei Hyperthyreoidismus im jugendlichen Alter sind wiederholt verstärktes Längenwachstum und vorzeitiger Epiphysenschluß beobachtet worden. Zufuhr von Schilddrüsensubstanz bewirkt bei Kaulquappen eine vorzeitige Metamorphose, das Größenwachstum wird aber gehemmt (s. Abb. 42). Schilddrüsenlose Tiere metamorphosieren nicht. Thyroxin wirkt also bei Betrachiern im Entwicklungsstadium auf die Differenzierung, nicht aber auf das Längenwachstum ein. Bei erwachsenen Tieren hat es einen Einfluß auf die Häutungsvorgänge. Nach SACHS hat die Schilddrüse auch einen Einfluß auf den wachsenden Embryo des Warmblüters. Bei athyreotischen Kaninchen sterben die Feten nach einigen Tagen ab. Dieser Fruchttod läßt sich durch Thyroxin verhindern. Die Thyroxinwirkung auf Frosch und Axolotl wird zu Testierungszwecken und, da diese Testobjekte sehr empfindlich sind, zum biologischen Nachweis von Thyroxin verwandt.



Abb. 42. Rechts frisch verwandelte Frösche, die 7 Tage lang der Einwirkung von synthetischem Thyroxin in Lösung 1/[illegible] ausgesetzt waren. Links kontrolliere zweigleichaltrige Kaulquappen. (Nach HARRINGTON.)

Die Wachstumswirkung der Schilddrüse beruht auf einer noch nicht näher geklärten Beziehung zum Hypophysenvorderlappen. Die Wachstumshemmung des hypophysektomierten Tieres kann durch Thyroxin nicht aufgehoben werden. Dies ist nur möglich, wenn neben dem Thyroxin gleichzeitig das Wachstumshormon gegeben wird. Die Beeinflussung des Wachstums durch die Schilddrüse erfolgt also nur bei Gegenwart der Hypophyse. EVANS und Mitarbeiter zeigten

daß athyreotische Tiere auch nach Zufuhr von Wachstum
Eine völlige Aufhebung der W... tumshormon möglich Diese
arbeiter bestritten, denen es ...
beim hypophysektomierten ...
eine Wachstumswirkung zu erzielen Nach BECKS, RAY, Si...
liegt der Angriffspunkt des Thyroxins am Knochen der Ratte ...
von demjenigen des Wachstumshormons Der Wachstumsimpul...
Hormons ist sehr viel stärker als der des Thyroxins Auch v...
sichtspunkt aus zeigen die Wachstumsstörungen bei Schilddrü...
manche bemerkenswerte und sicher nicht zufällige Parallele zu...
physenerkrankungen

V. Angriffsort und Wirkungsweise des Th...

Die Frage nach dem Angriffsort und der Wirkungsweise ... noch sehr umstritten Im wesentlichen finden sich 3 Auff... Thyroxin hat einen zentralen Angriffspunkt an den Stoffw... Zwischenhirns, speziell dem Wärmezentrum (v ISSEKUTZ) un... regung des vegetativen Nervensystems, insbesondere des Sy... GLAUBACH und PICK, H H MEYER u a) 2 Der Angriffspunk... selbst Dort bewirkt Thyroxin, das auf dem Blutwege dort... Steigerung des Sauerstoffverbrauches (HAARMANN, MANSF... 3 Der Angriffspunkt ist peripher, doch erfolgt die Wanderu... entlang den Nerven (MANSFELD)

Die Anschauung daß das Thyroxin in erster Linie einen z... punkt hat ist in letzter Zeit besonders von v ISSEKUTZ experi... worden v ISSEKUTZ machte darauf aufmerksam, daß wir ... bluter, der über ein Zentrum der Temperaturregulierung ve... wechselwirkung des Thyroxins kennen und nicht beim Kaltbl... zeigte er daß die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyrox... marksdurchschneidung verloren geht Diese Befunde stehen in... mit denjenigen von GLAUBACH und PICK, die feststellten daß... abfall nach Novocain Injektion beim normalen Tier durch Th... werden kann, nicht hingegen bei Tieren, denen das Rückenm... D 5—D 8 durchschnitten war Doch hat MANSFELD diese Befu... den Nachprüfung und Kritik unterzogen und konnte sie zum Te... bzw ihnen eine andere Deutung geben

Das isolierte Gewebe von Tieren die mit Thyroxin vorbeh... einen erhöhten Sauerstoffverbrauch (ROHRER, DRESEL u a) I... lebendes Gewebe konnte zunächst nur eine Steigerung der Sau... tion in der WARBURGschen Apparatur nachgewiesen werde... ADLER AHLGREN u a) MANSFELD gelang die wichtige Festste... Sauerstoffverbrauch steigernde Wirkung des Thyroxins am übe... erst dann nachweisbar ist wenn eine anaerobe Phase dem Ve... Während der Oxydationsphase wird das Thyroxin selbst unw... konnte weiter zeigen daß das Thyroxin zu einer vermehrte... der Zelle führt — also die anaerobe Eiweißspaltung förder... Stoffwechselsteigerung erst die Folge des Auftretens vo... dukten ist Durch diese Befunde war der Wirkungsmechanis... in der Zelle aufgeklärt und der eindeutige Beweis erbracht ...

wirkung rein peripher ist Zwei wichtige Fragen blieben unbeantwortet Die Frage nach den Beziehungen zum Nervensystem und die nach der Ursache der langen Dauer des Wirkungseintrittes

Auch diese Fragen konnte MANSFELD jetzt klaren Wie bereits erwahnt, ist eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches isolierter Organe von Tieren die unter Thyroxinwirkung stehen nachweisbar Dieser Effekt tritt nicht ein wenn das betreffende Organ vor der Thyroxingabe von seinen nervosen Verbindungen vollig abgetrennt wird MANSFELD stutzte auf diesen Versuch die Arbeitshypothese daß das Thyroxin dem Nerven entlang wanderte Diese Versuche wurden von OBERDISSE nicht bestatigt, doch hat MANSFELD jetzt weitere schlussige Beweise fur die Richtigkeit seiner Hypothese vorgelegt Wenn man in der ublichen Weise ein Nerv Muskelpraparat vom Frosch herstellt und den Nerven einige Zeit in eine Thyroxinlosung einhangt so zeigt der Muskel einen erhöhten Sauerstoffverbrauch Durch Injektion einer Thyroxinlösung in der Konzentration 10^{-13} in den Nervus vagus wird der Sauerstoffverbrauch der Leber nach einer Latenzzeit von 12 Stunden gesteigert Wenn man Thyroxin intravenos injiziert und dann feststellt nach welcher Zeit die Steigerung des Sauerstoffverbrauches in den verschiedenen Organen auftritt so ist diese Zeit desto langer je weiter sich ein Organ vom Zentralnervensystem entfernt befindet So fand MANSFELD beim Kaninchen zwischen Parotis und Hoden eine Zeitdifferenz des Eintritts des erhohten Sauerstoffverbrauches von 30 Stunden zwischen Leber und Hoden von 24 Stunden Die Wanderungsgeschwindigkeit berechnet sich zu 25 cm in 16 Stunden

Auf Grund dieser Versuche gewinnen wir heute folgende Vorstellung uber Wirkungsweise und Angriffsort des Thyroxins

Das Thyroxin greift in der Zelle selbst an und zwar im Zellinneren wo es bei Abwesenheit von Sauerstoff den Eiweißabbau katalytisch fordert Die hierbei auftretenden Spaltungsprodukte fuhren zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches Nur die Skeletmuskulatur nimmt hier eine Sonderstellung ein insofern als Thyroxin auf den Ruheverbrauch ohne Einfluß ist hingegen den Arbeitsverbrauch gewaltig steigert Das Thyroxin gelangt auf dem Nervenwege in das Zellinnere Es wandert ahnlich wie dies bereits fur einige Zellgifte wie Tetanus und Diphtherietoxin bekannt ist entlang den Nerven und zwar bevorzugt entlang dem vegetativen Nervensystem Eine direkte Einwirkung auf dem Blutwege ist unter normalen Bedingungen nicht anzunehmen beim schwer kreislaufdekompensierten Basedowiker halt MANSFELD sie fur moglich

Die Symptome des Basedowikers finden auf Grund dieser Befunde folgende Erklarung Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches in der Ruhe ist durch Wirkungen des Thyroxins auf die Zellen bedingt Sie ist Folge des erhohten Sauerstoffverbrauches der inneren Organe Das Muskelsystem nimmt in der Ruhe daran nicht teil Erst bei Arbeit tritt eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches des Muskels uber das Maß dessen hinzu was wir beim Gesunden bei gleicher Arbeitsleistung sehen Dies ist die bekannte Unokonomie der Muskelarbeit beim Basedow Kranken Der gesteigerte Sauerstoffverbrauch bedingt zwangslaufig die entsprechenden Korrelationen im Kreislauf Die erhohte Stickstoffausscheidung im Harn deutet auf die erhohte Eiweißspaltung hin die die unmittelbare Folge des Angriffes des Thyroxins in der Zelle ist Die zentralnervosen Symptome wie vor allem die Symptome der gesteigerten vegetativen Erregbarkeit durfen wir als Folge des vermehrten Thyroxingehaltes der Nervenfaser deuten

Sympathicus, die hormonale von der Hypophyse über das thyreotrope Hormon. Zwischen dem Hypophysenhormon und dem Thyroxin besteht ein antagonistisches Verhältnis. Die Sekretabgabe an das Blut unterliegt dem Einfluß des Dijodtyrosins. Außerdem ist der Organismus vor evtl. Überproduktion noch weiter geschützt durch die Möglichkeit, Antikörper zu bilden, die sowohl gegen das Thyroxin als auch gegen das thyreotrope Hormon gerichtet sind.

Das Hormon der Schilddrüse ist das Thyroxin, das als Kolloid gespeichert wird und in Bindung mit Globulin in den Blutkreislauf gelangt. Neben einer peripheren stoffwechselsteigernden Wirkung liegt der Hauptangriffspunkt an den vegetativen Zwischenhirnzentren, insbesondere den Zentren, welche die chemische Wärmeregulation steuern. Auf diesem zentralen wie peripheren Wege wirkt Thyroxin beschleunigend auf die oxydativen Abbauprozesse von Eiweiß, Kohlehydrat und Fett. Es besteht kein Anhaltspunkt dafür, daß diese Stoffumsätze in falsche Bahnen gedrängt werden. Die weiteren Wirkungen auf die Tätigkeit der inneren Organe müssen zum Teil als Folge der ebengenannten Stoffwechselstörungen, zum Teil als Folge des vermehrten Sympathicustonus gewertet werden. Die Beeinflussung der Wachstumsvorgänge erfolgt in einer noch nicht näher geklärten Zusammenarbeit mit dem Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens. Das Thyroxin scheint mehr in den Vorgang der Reifung als in den des reinen Wachstums durch Zellvermehrung einzugreifen.

C. Die Krankheiten der Schilddrüse.

I. Die Hyperthyreosen. Morbus Basedow.

Unter Hyperthyreose soll die gesamte Krankheitsgruppe verstanden werden, bei der eine Hyperfunktion der Schilddrüse vorliegt. Die Frage, ob es sich um eine einheitliche Krankheitsgruppe mit nur graduellen Unterschieden handelt oder ob zwischen Hyperthyreoidismus, Morbus Basedow und toxischem Adenom ein prinzipieller Unterschied besteht, findet eine wechselnde Beantwortung und ist zur Zeit noch nicht geklärt. Auf das Für und Wider dieser Auffassung wird später noch eingegangen. Für die Behandlung des klinischen Teils können wir, ohne einen allzu großen Fehler zu begehen, von der Annahme ausgehen, daß ein einheitlicher Krankheitszustand vorliegt, der nur graduelle Unterschiede aufweist. Wir legen der Darstellung das klassische Bild des Morbus Basedow zugrunde.

a) Vorkommen. Der Morbus Basedow ist eine relativ häufige Erkrankung. Sie befällt überwiegend Frauen und bevorzugt das 20.—25. Lebensjahr. Eine weitere Krankheitshäufung findet sich zur Zeit und jenseits des Klimakteriums. Bei Männern ist der Krankheitsverlauf meist schwerer als bei Frauen. Auch bei Kindern kommt die Krankheit vor, ist hier aber selten. Es gibt auffallende regionäre Verschiedenheiten. Im allgemeinen gilt die Regel, daß in Kropfgegenden die Basedow-Krankheit selten ist und in den Niederungen, in denen der Kropf fehlt, in Deutschland besonders in den Küstengebieten, dagegen relativ häufig vorkommt. Die Kropfnoxe schafft demnach für das Auftreten einer Hyperthyreose ungünstige Bedingungen. Worin diese gelegen sind, entzieht sich unserer Kenntnis. In rassischer Hinsicht sind die Juden und Mittelmeerrassen bevorzugt. Es findet sich weiter eine Häufung der Erkrankung in den Großstädten.

b) Symptomatologie. Der Basedow-Kranke bietet in den ausgeprägten Fällen durch den *Exophthalmus*, die Schwellung der Schilddrüse, die Beschaffenheit der Haut und sein psychisches wie motorisches Verhalten einen so eindrucksvollen Anbl[illegible] daß die Diagnose durch bloße Betrachtung unschwer möglich ist (s. Abb. 43 [illegible] auch in den einzelnen Fällen die Intensität und Ausbildung [illegible] Symptome wechseln, so bieten die Kranken doch in ihrer [illegible] arakt[illegible]tlichen Krankheitszustand. In den ausgeprägten Fällen [illegible] ieit

sehen wir die von dem Merseburger Arzt Basedow zuerst als zusammengehörig erkannte Symptomentrias Schilddrüsenschwellung, Exophthalmus und Tachykardie Betrachten wir zunächst einmal diese Symptome und wenden uns später den Stoffwechselstörungen zu

Eine Vergrößerung der *Schilddrüse* ist in etwa 95% aller Fälle nachweisbar (Sattler) In ihrem Ausmaß ist sie Schwankungen auch während des Krankheitsverlaufes unterworfen Nur selten wird sie vermißt oder ist nur so gering,





a b

Abb 43a und b Basedowsche Krankheit (Vergrößerung der Schilddrüse Glanzauge mit Protrusio bulbi)

selten Eine Beziehung zu der Schwere des Leidens besteht nicht Gewöhnlich entwickelt sich der Basedow Kropf langsam Akute rasch einsetzende Vergrößerungen sind selten (Riedel)

Gewöhnlich ist die Schwellung diffus und symmetrisch In $^1/_3$ der Fälle wird ein Lappen und zwar vorwiegend der rechte, bevorzugt, der auch normalerweise häufig eine stärkere Ausbildung aufweist Die Drüse fühlt sich elastisch und weich an und wird erst bei längerer Erkrankung allmählich derber und fester

Pulsationen und in der durch die Haut sichtbaren Venenzeichnung Der leicht tastende Finger fühlt ein deutliches Schwirren Mit dem Schlauchstethoskop sind bei zur Brust geneigtem Kinn schwirrende Geräusche wahrzunehmen, die mit der lebhaften Blutzirkulation zusammenhängen Sie verschwinden nach erfolgreicher Behandlung Die starke Blutfülle ist die Hauptursache für die wechselnde Größe der Schilddrüse beim Basedow Durch Kompression läßt sich das Organ leicht verkleinern Wenn man den liegenden Kranken auffordert, durch leichtes Heben des Kopfes auf seine Fußspitze zu sehen, so bewirkt schon

die Anspannung der Halsfascie eine deutliche Verkleinerung des Kropfes Bei dem VALSALVAschen Preßversuch wird das Organ groß, und die Gefäßpulsationen nehmen zu Neben den eigenen Pulsationen zeigt die Schilddrüse auch die fortgeleiteten Pulsationen der heftig klopfenden Carotiden (Hebepulsationen) Diese „vascularen Symptome" (KOCHER) der Basedow Schilddrüse wechseln stark in ihrer Intensität und gehen mit der Schwere der Erkrankung nicht parallel

Die *Augensymptome* verleihen dem Kranken den charakteristischen Gesichtsausdruck Das Auge tritt aus der Augenhöhle weiter vor als gewöhnlich, und gleichzeitig sind die Lidspalten erweitert Dieses „Glotzauge" wird in etwa 80% der Fälle gefunden Bei der Krankheitsentwicklung ist der Exophthalmus ein Symptom, das erst relativ spät auftritt und bei Besserung der Krankheit nur langsam, mitunter nie wieder vollständig schwindet Seine Intensität läßt keine Rückschlüsse auf die Schwere der Krankheit zu Der Exophthalmus kann im Laufe der Erkrankung stark wechseln er kann auch so erheblich werden, daß der Lidschluß unvollständig wird und die Skleren im Schlaf sichtbar bleiben In sehr seltenen Fällen ist sogar über eine Luxatio bulbi berichtet worden Bewegungseinschränkungen des Augapfels bestehen nicht



Abb 44 Einseitiger Exophthalmus bei BASEDOWscher Krankheit (Nach NOTHMANN)

Gewöhnlich ist die Protrusio bulbi doppelseitig und symmetrisch doch kann sie — nach SATTLER in etwa 6% der Fälle — auch einseitig auftreten (s Abb 44) Es ist auch beobachtet worden daß der Exophthalmus sich zunächst einseitig entwickelt und nachher doppelseitig wird bzw umgekehrt Die Rückbildungsmöglichkeit des Symptoms hängt meist von der Krankheitsdauer ab Je länger die Erkrankung und der sie begleitende Exophthalmus bestehen, desto geringer sind die Aussichten einer völligen Rückbildung Der Exophthalmus wird von den Kranken häufig als Druck oder Spannungsgefühl in den Augen empfunden Der intraokulare Druck ist nicht erhöht

Der Exophthalmus ist dasjenige Symptom, das in seiner Deutung die größten Schwierigkeiten bereitet Es zeigt an daß es sich beim Morbus Basedow nicht um eine reine Hyperthyreose handelt (s S 176)

Mit dem Exophthalmus ist häufig aber nicht immer, eine *Erweiterung der Lidspalte* infolge Retraktion des oberen Lides verbunden, die bewirkt, daß die Skleren als schmaler Streifen über der Cornea sichtbar werden Die Erweiterung

[illegible] len

der

ich

die als die Zeichen nach GRAEFE S

langsamem Senken des Blickes nach

und nur ruckweise mit so daß die Skleren am oberen Rand der Cornea deutlich

sichtbar werden (GRAEFE). Das Symptom ist häufig nur bis zur horizontalen Blickrichtung vorhanden. Bei weiterem Senken des Blickes folgt das obere Lid mit.

Der seltene Lidschlag wird als STELLWAGsches Symptom bezeichnet. In der Norm zählt man 3—10 Lidschläge pro Minute. Beim Basedow-Kranken kann jedoch der Lidschlag bis zu mehreren Minuten ausbleiben. Die Angaben über die Häufigkeit des GRAEFEschen und STELLWAGschen Symptoms wechseln. KOCHER erwähnt das STELLWAGsche in 53%, EPPINGER in 30%, NOTHMANN das GRAEFEsche Zeichen in 50% der Fälle. Beide Symptome sind auch bei anderen Krankheiten, meist solchen des Nervensystems, beobachtet worden und sind daher für den Basedow nicht unbedingt charakteristisch. Unter dem MOEBIUSschen Zeichen versteht man eine Insuffizienz der Konvergenzbewegungen. Der langsam in horizontaler Blickrichtung auf die Nasenspitze bewegte Finger wird vom Gesunden auch in der Nähe ohne Beschwerden längere Zeit fixiert. Der Basedow-Kranke ist dazu nicht in der Lage. Diesem Symptom kommt keine große Bedeutung zu. Es wurde von Nachprüfern nur in 3—7% gefunden und auch bei Neuropathen beobachtet.

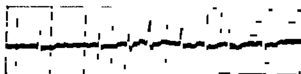
Störungen der *Tränensekretion* sowohl im Sinne einer gesteigerten als auch einer verminderten Produktion der Tränenflüssigkeit sind verschiedentlich angegeben.

Das Auge zeigt außer den genannten Symptomen noch einen sehr *lebhaften Glanz*, dessen Ursache von SATTLER in einer verminderten Beschattung der weiten Lidspalte, von WESSELY in einer Quellung der Epithelschicht der Hornhaut gesehen wurde. Die Pupillenweite und Reaktion sind nach Angabe verschiedener Autoren normal. Nach Adrenalin tritt Mydriasis ein. Auch Mitteilungen über Augenmuskellähmung sowie Sehnervenatrophie liegen in der Literatur vor, doch ist es fraglich, ob diese Erscheinungen mit der Grundkrankheit in einem ursächlichen Zusammenhang stehen. Dasselbe gilt für die Gesichtsfeldeinschränkungen und Kataraktbildungen.

Der Exophthalmus in Verbindung mit einem unvollkommenen Lidschluß kann zur *Conjunctivitis* bis zur vollständigen Einschmelzung der Cornea zur Panophthalmie führen. Dieses Ereignis bezeichnet man als malignen Exophthalmus. Schon in der ersten Beschreibung BASEDOWs ist dies bei einem seiner Kranken vorgekommen. Der Exophthalmus nimmt langsam an Intensität zu, die Augenlider werden ödematös. Die Conjunctiva quillt. Es kommt zur Ausbildung von Geschwüren und dann zur Infektion des Auges. Das Auge ist nicht mehr zu retten und muß enucleiert werden. REICHLINGEN und MARX haben in jüngster Zeit den malignen Exophthalmus eingehend bearbeitet. Einen ähnlichen schweren Verlauf kann auch der postoperative Exophthalmus annehmen (PASCHKIS). Nach erfolgreicher Operation bildet er sich nicht zurück und trotz niedrigem Grundumsatz entwickelt sich der oben geschilderte Prozeß. Man ist gezwungen, solche Fälle mit Thyroxin zu behandeln. Die Ursache ist wahrscheinlich in der vermehrten Produktion des thyreotropen Hormons gelegen. MARX weist darauf hin, daß bei Fällen von malignem Exophthalmus die nervösen Symptome sehr im Vordergrund stehen. Rechtzeitige Zuziehung eines Augenarztes ist immer dringend notwendig.

BASEDOW beschrieb als 3. Symptom der Trias die *Tachykardie*, die das äußere Zeichen für die schwere, die Krankheit begleitende *Kreislaufstörung* ist. Die Beschleunigung des Herzschlages ist das konstanteste und eines der frühesten Symptome. Die Pulsfrequenz beträgt bei den Kranken in der Ruhe 100 Schläge und mehr und kann bis zu 300 Schlägen erreichen. Charakteristisch ist auch die

eine Reihe von Zeichen finden die beim Basedowkranken gehauft vorkommen und somit bis zu einem gewissen Grade als charakteristisch zu gelten haben So sieht man haufig eine hohe P Zacke in der 2 und eine niedrige in der 3 Ableitung Auch auf eine besonders hohe T Welle wurde von vielen Untersuchern hingewiesen Bei der Besserung des Zustandes flachen sich diese Wellen wieder ab In dem Maße in dem das Herz dilatiert finden wir eine Verlagerung der elektrischen Achse einen Typenwandel des Ekg ein Ereignis das beim Gesunden so gut wie nie zur Bobachtung kommt Besonders haufig wird dieser T ar in der Mehrzahl d w Linkstyp Der T bzw Verschlech te Basedow sprechen



a



b

Abb 47 T Sw 50 Jahre alte Frau Morbus Basedow G U + 63° 1 Vor Operation Absol te Arrhythmie bei Vorhoffl n mern Frequenz 110 pro Minute 2 2 Monate nach Operat on Regelmäßiger Sinusrhythmus Frequenz 100 pro Minute (Nach LABADE)

Spang und Korth eine Senkung des Zwischenstuckes mit einer negativen T Zacke an die haufig einem coronaren T entspricht Diese Veranderung ist Ausdruck eines schweren Myokardschadens man findet sie besonders haufig nach Operationen Sie bildet sich nur langsam zuruck im Gegensatz zu den ubrigen Zeichen Reizleitungsstorungen wurden in Form von Verlangerungen des PQ Intervalles beobachtet An Rhythmusstorungen sind aurikulare und ventrikulare Extrasystolen nicht selten Die Extrasystolen sind den Kranken sehr unangenehm In schweren Fallen mit beginnender oder voll ausgepragter Dekompensation ist eine *Arrhythmia absoluta* die Regel (Abb 47) insbesondere bei Kranken jenseits des 30 Lebensjahres Sie kann sich auch relativ rasch und unvermittelt entwickeln und die Dekompensation einleiten Sie verschwindet aber ebenso rasch wieder nach erfolgreichen therapeutischen Maßnahmen Spang und Korth weisen wie auch andere Autoren darauf hin, daß der pramorbide Zustand des Herzens die Flimmerbereitschaft ' fur die Entstehung einer Arrhythmie von ausschlaggebender Bedeutung ist Auch plotzlich auftretende *Anfalle von Herzjagen* und *paroxysmaler Tachykardie* kommen nicht selten zur Beobachtung

Untersuchen wir die Kreislaufverhaltnisse mit eingehenden klinischen Methoden so finden wir wie bereits fruher erwahnt (s S 150) eine Vermehrung des *Schlag* und *Minutenvolumens* eine erhohte *irkulierende Blutmenge* und eine verminderte *Sauerstoffausnutzung* In schweren Fallen kann auch der Kohlensauregehalt des Blutes erhoht sein da offenbar die Zirkulation so beschleunigt ist daß in der Lunge nicht mehr die notige Zeit zur Abgabe der Kohlensaure zur Verfugung steht (Zondek Bansi u a) Die Kreislaufverhaltnisse gleichen denen die wir bei schwerer korperlicher Arbeit bei einem untrainierten Gesunden feststellen Das Herz des Basedow Kranken befindet sich also dauernd in einem Zustand starkster Belastung und verfugt nur noch uber geringe Reserven Tritt nach etwas langerer Krankheitsdauer noch eine Arrhythmie hinzu so muß es zur Dekompensation kommen

der Dekompensation aus anderer Ursache. Schlag- und Minutenvolumen nehmen ab, die Stromungsgeschwindigkeit verlangsamt sich und das Blut bleibt in den venösen Depots liegen. Die venöse Stauung ist meist sehr ausgeprägt. Das Herz zeigt eine starke Dilatation.

Die Kreislaufverhältnisse sind weiter dadurch charakterisiert, daß sie in restloser Abhängigkeit von der Grundkrankheit und dem Stoffwechsel stehen. Eine Besserung der Grundkrankheit führt zu einer augenblicklichen Besserung der Kreislaufverhältnisse. Auch schwere Rhythmusstörungen und eine bereits ausgebildete Dekompensation sind einer völligen Rückbildung fähig bei Besserung bzw. Heilung der Grundkrankheit. Dies zeigt an, daß es sich weniger um eine Organschädigung des Herzens als vielmehr um eine nervös bedingte Zirkulationsstörung handelt, auf die später noch eingegangen wird.

Der Kreislauf des Basedowikers steht im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens und verdient in diagnostischer, therapeutischer und prognostischer Hinsicht die größte Beachtung. Das Leben des Kranken hängt von dem Zustand seines Herzens ab. Der Tod ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein Kreislauftod.

Die *Atmung* ist häufig beschleunigt und relativ flach. Das Zwerchfell steht hoch und die respiratorische Erweiterung des Brustkorbes ist gering. Diese Symptome werden als Ausdruck der später noch zu besprechenden allgemeinen Muskelschwäche aufgefaßt, die auch die Inspirationsmuskulatur betrifft. Auch Anfälle schwerster Atemnot, die als respiratorische Krisen bezeichnet wurden, treten auf. Die Vitalkapazität der Lungen ist herabgesetzt, ein Symptom, das mit der Grundumsatzhöhe parallel geht. Nicht selten besteht ein nervöser Reizhusten.

Bei Sektionen werden *Bronchopneumonien* mit größter Regelmäßigkeit gefunden. Besonders nach Operationen sind die Kranken durch diese Komplikation gefährdet. Lungentuberkulose ist bei Morbus Basedow sehr selten.

Die *Verdauungsorgane* zeigen in sehr vielen Fällen weitgehende Störungen. Appetit und Nahrungsaufnahme sind meistens ausgezeichnet, doch kann auch völlige Appetitlosigkeit bestehen, die dann in bezug auf die so notwendige Calorienzufuhr größte Schwierigkeiten bereitet. Es gibt Fälle, in denen heftiges Erbrechen unvermittelt ohne erkennbare Ursache wieder schwindet. HANS CURSCHMANN macht auf die große diagnostische Schwierigkeit aufmerksam, da das Erbrechen so plötzlich auftreten kann und das gesamte Krankheitsbild so beherrscht, daß die Grundursache des Zustandes darüber verkannt wird. Plötzliches Auftreten von Erbrechen und Durchfällen sind nicht selten das Initialsymptom der Krise und des Komas. Ein tagelang bestehender Singultus kann sehr lästig werden. Die Untersuchung des Magens zeigt wechselnde Säureverhältnisse. Im allgemeinen besteht im Krankheitsbeginn eine Hyperacidität, die in schweren und länger bestehenden Fällen einer Anacidität Platz macht. Eine Regel für das Verhalten des Magensaftes läßt sich nicht aufstellen.

Ebenso unvermittelt wie Erbrechen können Durchfälle auftreten, die rasch wieder verschwinden, mitunter jedoch Tage bis Wochen bestehen und sich sehr schwer bekämpfen lassen. Appetit und Nahrungsaufnahme werden auffallenderweise durch die bestehenden Durchfälle kaum beeinflußt, die Nahrungsausnutzung wird aber erheblich beeinträchtigt. Der Gewichtsverlust solcher Kranken ist immer besonders ausgeprägt. Die Kranken mit Durchfällen zeigen meist eine besonders starke nervöse Komponente. Die Durchfälle haben ihre Ursache in einer verstärkten Peristaltik, die sich auch röntgenologisch nachweisen

deutlich sondern auch an den Augenlidern der vorgestreckten Zunge und den Gesichtsmuskeln und kann sogar den ganzen Körper befallen Von dem Tremor des Vegetativ Labilen unterscheidet er sich durch seine Feinschlägigkeit *Lähmungserscheinungen* peripherer Nerven wie Lähmung der Augennerven des Facialis

[illegible]

starke Ermüdbarkeit und ein ausgesprochenes Gefühl körperlicher Schwäche

[illegible]

auch Kombinationen beider Krankheiten [illegible]

heiten eigentümlichen Thymushyperplasie in Zusammenhang gebracht hat Es sind Fälle beschrieben so von BOGAERT in denen mit der Besserung des Basedows nach einer Operation die myasthenischen Symptome zunahmen

Viele Symptome wie z B die Tachykardie die Störung der Verdauungstätigkeit und andere zeigen die enorme Übererregbarkeit des *vegetativen Nervensystems* an Eine Unterscheidung zwischen überwiegend sympathischer und parasympathischer Übererregbarkeit ist nicht möglich Beides überkreuzt sich Die Empfindlichkeit gegenüber den Erregungsmitteln des vegetativen Systems ist erhöht *Durch die Gifte die das vegetative Nervensystem lähmen* lassen sich viele Symptome im günstigen Sinne beeinflussen

Auch zentralnervöse Störungen kommen vor wie appolektiforme Anfälle mit vorübergehender Hemiplegie und aphasischen Störungen Parkinson ähnliche Bilder und epileptiforme Anfälle letztere gehören aber zu den Seltenheiten Neben den hyperkinetischen Symptomen kommen auch hypokinetische wie langsamer Gang mimische Starre und allgemeine Bewegungsarmut zur Beobachtung Bulbäre Symptome wie Schluckbeschwerden und Sprachstörungen wurden beschrieben besonders zu Beginn des später noch zu besprechenden Coma basedowicum Die gesamten zentralnervösen Erscheinungen die sehr mannigfaltig sind gehören zu den Ausnahmen Sie haben aber eine gewisse prinzipielle *Bedeutung da sie die Beteiligung des zentralen Nervensystems* an dem Krankheitsgeschehen eindrucksvoll belegen

Sehr wichtig ist das *psychische Verhalten* Mit der Erkrankung geht eine Veränderung des Charakters einher die von dem Patienten selbst intensiv und unangenehm empfunden wird Die psychische Erregbarkeit ist in jeder Hinsicht gesteigert Die Kranken sind reizbar ängstlich und in einem erhöhten Maße Stimmungen unterworfen Euphorische und depressive Phasen wechseln mit einander ab Bei längerer Krankheitsdauer überwiegt Teilnahmslosigkeit und Erschöpfung Die Kranken werden von einem Bewegungs und Tätigkeitsdrang geplagt der sehr schwer zu bekämpfen ist Jedes kleinste Ereignis ist geeignet längerdauernde Erregungen auszulösen Ein Kranker charakterisierte mir gegen

[illegible]

Stimmungslage ist nur bei älteren Patienten häufiger Durch die allgemeine körperliche und seelische Unruhe ist auch der Schlaf in Mitleidenschaft gezogen

ptomatischen Psychosen In der Sippe solcher Kranken finden sich gehauft psychische Storungen und Erkrankungen des Zentralnervensystems (MARX) Die Hysterie ist nicht selten bereits vor der Erkrankung vorhanden und erfahrt dann durch die Krankheit eine Verstärkung So ist es häufig schwer zu entscheiden, wieweit Anfalle und andere scheinbar organisch bedingte Storungen nicht in Wirklichkeit hysterischer Natur sind

inten
dow
psy-
siven
izina-

tionen und stuporose Zustände sind wiederholt beschrieben worden Die Erfahrung hat gelehrt, daß langerdauernde, schwere Psychosen eine schlechte Prognose geben, insbesondere dann, wenn sie zu einem Zustand volliger Verwirrtheit, einer Art Delirium und schließlich zu dem Coma basedowicum fuhren

Als *Coma basedowicum* oder Encephalopathia thyreotoxica bezeichnen wir einen Zustand, der sich relativ plotzlich evtl im Anschluß an starke Erregungen, an Infekte oder an Operation bzw Bestrahlung, aber auch ohne erkennbare

beeinflußt Die Kranken befinden sich in einer enormen Erregung, worauf ihr ganzer Aspekt eindrucksvoll hinweist Die Sprache wird verwaschen, zuerst versagt die Artikulation bei dem „r" später haben wir eine typisch bulbäre Sprache vor uns Es besteht die Gefahr der Schluckpneumonie Die

die Bewußtseinsstorung nicht auf so ist die Prognose besser Das an die Postencephalitis erinnernde Krankheitsbild kann zwar lange bestehen bleiben, sich schließlich aber wieder zuruckbilden (KLIEN RIESE) KROTOSKI beschrieb einen derartigen Fall in dem sich gleichzeitig auch die Basedow Symptome zuruck-

PFEIFFERschen Methode als obere Grenze der Norm 40 γ %. Eine größere Statistik wurde von PERKIN und LAHEY veröffentlicht. Sie benutzten zur Jod

fanden bei 745 normalen Personen einen

8 γ % (2—15 γ %) bei 1078 Fällen von

Die Höhe des Blutjodgehaltes geht in unbehandelten Fällen von Basedow mit der Schwere der Erkrankung bzw. der Höhe des Grundumsatzes parallel (MOEBIUS und NOLTE u. a.). Bei Besserung des Zustandes findet sich nicht immer ein gleichsinniges Verhalten des Blutjodspiegels.

Die Körpertemperatur ist entsprechend der stark gesteigerten Verbrennungsintensität gewöhnlich leicht erhöht. Auf Infekte und jede andere Art einer Störung reagieren die Kranken in stärkerem Ausmaß als in der Norm mit erhöhten Temperaturen. Auch im Anschluß an eine Operation ist Fieber sehr häufig. Im Endstadium sind hyperpyretische Temperaturen beobachtet worden. Französische Autoren beschrieben ein periodisches Fieber, das sich bei einer Patientin immer 5—6 Tage vor der Menstruation einstellte. Die Unregelmäßigkeiten der Körpertemperatur sind nicht nur Folge der erhöhten Verbrennung, *sondern sicher auch Zeichen einer Störung der zentralen Regulation.*

Die übrig

unbeteiligt

angenommen

Hypophyse und das thyreotrope Hormon

sind auch beim Basedow Pubertät und

Krankheitsentstehung Bedeutung haben

durch die Krankheit herabgesetzt, doch

Wirkungen vorliegen und das Ausbleibe

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er

beleiten. Man beobachtet sogar Frauen, die sich in der Gravi

likation zu einer Interruptio muß daher mit

gestellt werden. Maßgebend für die Be

laufes. Geburt und Wochenbett werden meistens auch besser als man annimmt überstanden, hingegen scheint die Laktation verschlechternd auf den Zustand zu wirken, so daß es ratsam ist, möglichst frühzeitig abzustillen.

beim Basedow eine gewisse Einschränkung des Gesichtsfeldes gefunden ...
Eine positive Melanophorenreaktion mit dem Harn deuteten sie als Zeichen einer gestörten Hypophysentätigkeit, eine Schlußfolgerung, die nicht ohne weiteres gerechtfertigt ist.

Die Befunde an den *Nebennieren* sind beim Basedow uneinheitlich. Am konstantesten ist noch eine Verminderung des Nebennierenmarkes. Im Tierversuch kann man durch Thyroxin eine Hypertrophie der Rinde erzielen. Im klinischen Bild der Erkrankung läßt höchstens die erwähnte Hyperpigmentierung an *Rückwirkungen von seiten der Nebennieren* denken.

Das Verhalten der *Thymusdrüse* hat seit längerem die Aufmerksamkeit auf sich gezogen, da besonders in schweren Fällen eine Thymushyperplasie sehr

häufig ist. Sie veranlaßte auch einige Chirurgen, die Thymusdrüse bei Basedow operativ zu beseitigen und die Internisten, sie zu bestrahlen. Man hat vermutet, daß die Thymusdrüse gewisse antagonistisch wirkende Substanzen produziert und hat diese Vermutung durch Schaffung entsprechender Präparate praktisch auszuwerten versucht. Wir können einstweilen nur die Tatsache der Thymushyperplasie registrieren. Bei unserer großen Unkenntnis der Funktionen der Thymusdrüse scheint es müßig, sich in Theorien über ihre Bedeutung beim Morbus Basedow zu verlieren, für die außer der erwähnten Vergrößerung keine weiteren Hinweise bestehen. Nach SUNDER-PLASSMANN (s. S. 132) ist die Thymusdrüse die Stelle, an der die von ihm beschriebenen nh-Zellen gebildet werden. Sie wandern im Neuroreticulum des prätrachealen Fettgewebes und in den perivasculären Nervenplexen von der Thymus in die Schilddrüse. Die Thymushyperplasie beim Basedow hängt demnach mit der starken Bildung dieser Zellen zusammen. Der Vitamin-A-Gehalt des Blutes ist ebenso wie der Karotin-Gehalt herabgesetzt und steigt bei Besserung der Krankheit (THIELE) an. Der Vitamin-B_1-Spiegel und die Ausscheidung sind normal.

c) **Pathologische Anatomie.** Vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt aus unterscheiden wir die Struma basedowiana und die Struma basedowificata. Erstere entwickelt sich aus einer bis zum Zeitpunkt der Erkrankung normal gebauten Schilddrüse, letztere aus einer kropfig veränderten. Die Größe und das Gewicht der Struma basedowiana sind in der Mehrzahl der Fälle auf das 2—3fache der Norm gesteigert. Makroskopisch fällt die hellere blaßgrau bis gelbliche Farbe der Schnittfläche, die dünnflüssigere Beschaffenheit des abstreichbaren Saftes und eine größere Kompaktheit des Gewebes auf. Histologisch finden sich alle die Zeichen, die wir heute als Ausdruck einer gesteigerten Funktion kennen (s. S. 142). Das Follikelepithel ist zylindrisch, evtl. auch mehrschichtig. Der Kolloidgehalt ist stark reduziert. Die Follikel erscheinen kleiner, schlauchförmig und sind kollabiert. An einzelnen Punkten springen Zellhaufen in das Lumen vor. In dem Zwischengewebe, das bei längerer Krankheitsdauer vermehrt ist, liegen Anhäufungen von Lymphocyteninfiltraten sowie ein großer Reichtum an Blutgefäßen. Das Kolloid ist schlecht färbbar und kann völlig fehlen. Im Inneren der Follikel finden sich reichlich abgestoßene Epithelien. Diese Änderungen sind nicht immer an allen Stellen der Schilddrüse gleich stark ausgeprägt. Bei der Struma basedowificata entwickeln sich diese Veränderungen nur an einzelnen Stellen. Meist liegt eine Struma diffusa colloides vor.

Als 3. Form kennen wir noch das *toxische Adenom* (toxic goitre der Amerikaner), das nach JOSLIN DE JONG folgende Kriterien aufweist: Bei einer klinisch sicheren Toxikose finden sich in der Schilddrüse ein bis mehrere parenchymreiche Knoten mit gut erhaltenem Epithel. Die Vergrößerung der Schilddrüse beruht lediglich auf der Anwesenheit dieser Knoten. Als Beweis für ihre pathogenetische Bedeutung gilt die Tatsache, daß die klinischen Erscheinungen nach Entfernung dieser Knoten schwinden.

Die pathologisch-anatomischen Befunde an den übrigen Organen sind relativ dürftig. Die Thymusdrüse und das lymphatische Gewebe sind sehr häufig vergrößert. Es handelt sich nicht um eine Thymuspersistenz, sondern um eine Hyperplasie (HAMMAR). Die Befunde am Herzen lassen keine Parallele zu den klinischen Erscheinungen erkennen und begründen die Auffassung der Kliniker, daß der Tod fast immer die Folge eines Versagens des Herzens ist, nicht hinreichend. Das Herz ist etwa nur in der Hälfte der Fälle vergrößert und zeigt mitunter Gewichte, die unter der Norm liegen, selbst dann, wenn klinisch eine Kreislaufinsuffizienz bestanden hat. Diese Tatsache erklärt, warum selbst schwere Herzstörungen voll rückbildungsfähig sind. HOLST prägte den Satz: „Wahrscheinlich wird das normale Herz durch die Thyreotoxikose zu Tode gejagt." FAHR fand in einer relativ großen Zahl seiner Fälle im Herzen Veränderungen degenerativ-entzündlicher Natur, die er aber insgesamt zur Erklärung der Insuffizienz als zu geringfügig anspricht.

Ausschüttung von Thyroxin führt Auf die sich hieraus ergebenden verschiedenen Formen der Erkrankung eines nervösen, eines thyreogenen und hypophysären Basedows soll später noch eingegangen werden

Die voll ausgebildete BASEDOWsche Krankheit bietet noch eine Reihe von Symptomen, die in ihrer Pathogenese einer kurzen Besprechung bedürfen. In erster Linie gilt dies für den *Exophthalmus* Die Erklärung dieses Symptoms hat dem Verständnis bis vor kurzem größte Schwierigkeiten geboten Es gibt eine umfangreiche experimentelle wie klinische Literatur zu dieser Frage (s bei VELHAGEN) Durch elektrische Reizung der Zwischenhirnbasis wie durch Verfütterung von Basedowschilddrüsen an Hunde (LAMPÉ und Mitarbeiter) war es nur unvollkommen möglich, einen Exophthalmus zu erzeugen Befriedigendere Resultate wurden erst erzielt mit dem thyreotropen Hormon (FRIEDGOOD, [illegible] unmittelbar nichts zu tun hat Es ist also wahrscheinlich das thyreotrope Hormon, das wir dafür verantwortlich machen müssen

Auch die unmittelbare anatomische Ursache des Vortretens der Augen ist noch nicht mit Sicherheit erkannt Örtliche Veränderungen des retrobulbären Gewebes, Gefäßerweiterungen ödematöse Zustände und muskuläre Vorgänge sind dafür verantwortlich gemacht worden Eine Kontraktion des MÜLLERschen Muskels, der aus glatten, vom Sympathicus innervierten Fasern besteht und an dem Orbitaldach, den Augenlidern und der Fissura orbitalis gelegen [illegible] is Basedow kann man infolge des [illegible] Tonus dieses Muskels annehmen [illegible] len MÜLLERschen Muskel Venen und Lymphgefäße ziehen, die bei der Kontraktion des Muskels gestaut werden, würde sich die Ödemtheorie mit der Muskeltheorie vereinen lassen Doch ist die Bedeutung des MÜLLERschen Muskels wie der Augenmuskeln überhaupt für die Entstehung des Exophthalmus beim Menschen sicher sehr gering, da feststeht, daß sie kaum in der Lage sind den Bulbus wesentlich vorzutreiben (VELHAGEN) Die größte Bedeutung hat sicher das Ödem des retrobulbären Fettgewebes SMELSER hat den durch thyreotropes Hormon am Meerschweinchen erzeugten Exophthalmus einer eingehenden Untersuchung unterzogen Er fand eine deutliche Gewichtszunahme des retrobulbären Gewebes um 35% An dieser Zunahme waren alle Gewebe mit Ausnahme der ventralen Tränendrüse beteiligt, am stärksten das Fettgewebe Auch das Fettgewebe anderer Fettdepots war affiziert, aber nicht so intensiv Die Sonderstellung des retrobulbären Fettes ist durch seine besondere anatomische Struktur bedingt Es weist besonders reichliche Bindegewebssepten auf in denen vorwiegend das Ödem lokalisiert ist SMELSER weist auf die große Ähnlichkeit zwischen dem experimentellen Exophthalmus und demjenigen beim Menschen hin

Ein weiteres Symptom das noch einer Besprechung bedarf, sind die Änderungen des *Kreislaufes* Es ist nicht möglich das Verhalten des Kreislaufes ohne Berücksichtigung derjenigen Faktoren zu betrachten von denen auch in der Norm das Kreislaufgeschehen gesteuert wird ZONDEK BANSI und deren Mitarbeiter, denen wir auf diesem Gebiet wichtige neue Kenntnisse verdanken, haben die Auffassung entwickelt daß die Tachykardie die Folge der mangelhaften Ausnutzung des Sauerstoffes durch die Gewebe ist EPPINGER sieht das Primäre in der serösen Entzündung der Capillaren und geht sogar so weit, diese Beobachtung als die Ursache der BASEDOWschen Krankheit überhaupt anzu

sprechen. J. BAUER hat diese Theorie einer eingehenden Kritik unterzogen. Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches bei Ruhe, das entgegengesetzte Verhalten beim Myxödem lassen sich durch die EPPINGERsche Auffassung nicht erklären. Auch die anatomischen Unterlagen der Auffassung von EPPINGER, eine Verdickung der Capillarwandungen, wurden zunächst nicht bestätigt (J. BAUER). Es darf nicht übersehen werden, daß zwischen der Steigerung der Verbrennungen und dem Kreislauf auch in der Norm immer eine feste Relation besteht, die auf eine zentralnervöse Verknüpfung zwischen beiden Vorgängen hindeutet. Grundumsatzsteigerung und Kreislaufänderungen sind durch nervöse Regulationen gleichgeschaltete, aber nicht direkt voneinander abhängige Vorgänge.

e) Ätiologie. Für die Entwicklung der Basedowschen Krankheit müssen zwei Faktoren berücksichtigt werden: die Disposition und die äußere Ursache. Beide sind von Bedeutung. Die äußeren Ursachen wirken nur bei entsprechender Disposition krankheitsauslösend. Trotz der vielen Schreckerlebnisse der Kriegs- und Nachkriegszeit ist die Erkrankungszahl an Basedow nicht gestiegen. Worin das konstitutionelle Moment begründet ist, ist schwer zu sagen. Nach der oben gegebenen Auffassung dürfen wir es in erster Linie in einer Schwäche bzw. Überempfindlichkeit der nervösen und hormonalen Regulation erblicken. Man spricht von einer thyreotoxischen Konstitution (BAUER) oder vegetativen Stigmatisierung (VON BERGMANN). Die französische Schule spricht von einem Arthritismus. BORCHARDT von einer reizbaren Konstitution. Alle diese Ausdrücke umschreiben sehr nahe verwandte Zustände. Die Menschen gehören mehr dem pastösen Habitus bzw. pyknischen Formenkreis an. Astheniker erkranken sehr viel seltener. Die betreffenden Menschen sind sehr reizbar, ängstlich und Stimmungen unterworfen. Sie haben eine zarte, gut durchblutete Haut, neigen zum Schwitzen, zeigen deutlichen Dermographismus und eine starke Labilität ihrer Psyche. Psychotische und hysterische Reaktionen sind häufig. Der lymphatische Apparat ist hypertrophisch, die Thymusdrüse persistiert lange. Im Blut besteht eine relative Lymphocytose und eine Neigung zur Anämie. Kennzeichnend ist weiter die Empfindlichkeit gegenüber Jod bzw. Schilddrüsensubstanz. Der Unterschied gegenüber dem Normalen liegt in der stärkeren Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems.

Die Bedeutung der Konstitution geht eindeutig aus dem Studium der Familien Basedow-Kranker hervor. Wiederholt sind Berichte in der Literatur niedergelegt, in denen die Erkrankung bei Geschwistern oder durch mehrere Generationen verfolgt werden konnte. Außer der BASEDOWschen Krankheit finden sich Hyperthyreoidismus mit allen Übergangsformen bis zum ausgesprochenen Basedow, neurotische und psychische Störungen, Diabetes, Gicht und Fettsucht. Nach LENZ erfolgt die Vererbung dominant geschlechtsbegrenzt. Bei erbgleichen Zwillingen wurde das Auftreten eines Morbus Basedow auch in verschiedener Umgebung beobachtet.

Zu dieser Konstitution müssen äußere Schädigungen — in manchen Sippen mehr, in anderen weniger — hinzutreten, um einen Morbus Basedow auszulösen. Psychische Erregungen spielen eine sehr große Rolle. Schreck, Angst, Sorgen, Ehe- und Lebenskonflikte, berufliche Mißerfolge, kurz alles, was irgendwie akut oder chronisch das Affektleben in Mitleidenschaft zieht, kann einen Basedow zur Folge haben. Nicht die Schwere des psychischen Traumas ist ausschlaggebend, sondern die Intensität, mit der es empfunden wird. An der Bedeutung dieser Momente für die Krankheitsentstehung ist nicht zu zweifeln. Wir müssen uns vorstellen, daß die psychischen Insulte über die Zwischenhirnzentren und das vegetative System die vermehrte Sekretion der Schilddrüse bewirken. Auch unfallrechtlich ist dieser Zusammenhang anerkannt. Es wird die nicht

immer leichte Feststellung gefordert, daß vor dem fraglichen Ereignis keine mani*feste Erkrankung* vorlag und daß sich diese unmittelbar an das Trauma entwickelt hat

ein Basedow entwickelte Die Röntgenbestrahlung gutartiger Kröpfe hat ge

Infektion ist dabei ohne Bedeutung Lediglich die Schwere der Erkrankung hat einen Einfluß Während sich diese Änderungen in der Mehrzahl der Fälle wieder zurückbilden können sie in einigen wenigen bei entsprechender Disposition bestehen bleiben und zu einer Basedow Erkrankung führen In diesem Zusammenhang sei auch die bei schweren Infektionen gelegentlich auftretende Thyreoiditis erwähnt Sie führt zu einer schmerzhaften derben Schwellung der Schilddrüse Die Haut über der Schilddrüse ist gespannt und gerötet Es kommt *selten zu eitrigen Einschmelzungen Die Schwellung bildet sich meist nach einigen* Tagen wieder zurück Auch hier braucht sich kein Basedow zu entwickeln

Unter den Infektionskrankheiten spielen die *Angina* und der *Gelenkrheumatismus* die überwiegende Rolle Diese Beobachtung muß immer wieder dazu auffordern bei allen Basedow Kranken die Tonsillen und den Nasen Rachenraum einer eingehenden Inspektion zu unterziehen Die Behandlung einer chronischen ... schon häufig einen ... n von dem Stadium ... osen Im Tertiärstadium treten *diffuse interstitielle Entzündungen und Neubildungen* auf Eine spezifische Kur bessert die Erkrankung Die Jodmedikation bei der Syphilis *führt nur selten zu einem Jodbasedow* Eine *tuberkulöse Erkrankung* der Schilddrüse *ist sehr selten* eine *Kombination von chronischer* Tuberkulose und Basedow dagegen häufiger

Der *Jodbasedow* der durch Joddarreichung ausgelöst wird wird vorwiegend in Kropfgegenden *beobachtet* Die großen individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit wurden bereits betont $^2/_2$ mg Jod pro Tag das ist etwa das fünffache der Tagesdosis ist die kleinste schädliche Dosis bei Disponierten $^2/_3$ der Kranken *sind Frauen* ... den Wien und Freiburg sind ... endemischer Verkropfung Alle ... ebenso Patienten zurzeit der Pubertät und des Klimakteriums Disponiert ... vorher

Symptome statt das braucht aber ... das vollständige Bild des Basedow a... *Augensymptome sind* bei dem Jodba... *Jodempfindlichkeit zu steigen* In Kro... *erst nach dem 40* Lebensjahre auf Die Art der Jodzufuhr ob parenteral durch Pinselung Spritzen oder in einer sonstigen Form ist gleichgültig Wenn man ... erstaunlich zu sehen wie häufig ... dows eine Jodmedikation festge... May waren unter 1000 Fällen

nur 2—3 die keine Jodanamnese hatten Man sollte daher mit jeder Jodmedikation sehr vorsichtig sein Jodsalz ist nur in Kropfgegenden von Vorteil in anderen aber ein Unfug! Auch durch Schilddrüsenmedikation läßt sich ein Basedow provozieren doch schwinden die Symptome nach Fortlassen der Medikation meistens rasch

Das Carcinom der Schilddrüse kann ebenfalls zu Basedow Symptomen führen Es entwickelt sich vorwiegend in Schilddrüsen in denen vorher bereits degenerative Prozesse stattgefunden haben d h also in erster Linie bei Kropfträgern Die Häufigkeit wird bei diesen auf 3—6% beziffert Die maligne Entartung führt aber nur relativ selten zur Basedowifizierung

f) Formen der Thyreotoxikosen Bereits in der Einleitung zu diesem Abschnitt wurde darauf hingewiesen daß es eine heute noch nicht entschiedene Frage ist ob wir berechtigt sind in der großen Gruppe der Thyreotoxikosen prinzipiell verschiedene Krankheitsbilder — den Hyperthyreoidismus den Morbus Grave Basedow und das toxische Adenom — zu unterscheiden Für die Sonderstellung des Morbus Basedow sind besonders eingetreten Biedl Aschoff Joslin de Jong Marine Plummer Wegelin Sauerbruch Siebeck u a Für eine einheitliche Auffassung mit nur graduellen Unterschieden sprachen sich Eppinger J Bauer v Bergmann u a aus

Für die Sonderstellung insbesondere des Morbus Basedow lassen sich folgende Gesichtspunkte anführen Der Morbus Basedow ist dadurch gekennzeichnet, daß er eine bestimmte Konstitution zur Voraussetzung hat Bereits die prämorbide Persönlichkeit zeichnet sich durch nervös hysterische Züge aus Auch in dem Bild der ausgeprägten Erkrankung überwiegen nervöse und psychische Symptome Der Exophthalmus findet sich in 90% der Fälle Tachykardie und Tremor sind immer vorhanden

Das toxische Adenom dessen Sonderstellung besonders von amerikanischen Autoren betont wurde zeichnet sich durch ein leichteres klinisches Bild aus Man kann den Strumaknoten häufig fühlen Der ängstliche Gesichtsausdruck und die Augensymptome fehlen Die Kreislaufsymptome sind nur angedeutet vorhanden Der Tremor ist geringer Auch Gewichtsabnahme und Hauterscheinungen sind weniger ausgeprägt als bei dem klassischen Morbus Basedow Kardiovasculäre Symptome stehen im Vordergrund Der Grundumsatz stärker erhöht als dem klinischen Eindruck entspricht und die Ansprechbarkeit auf Jod ist sehr gering Die *Struma basedowificata* deren Sonderstellung in dem pathologisch anatomischen Teil erwähnt wurde entwickelt sich immer bei einem Kropfträger Klinisch stehen kardiovasculäre Symptome im Vordergrund die Ansprechbarkeit auf Jod ist mäßig Der *Thyreoidismus* ist gekennzeichnet durch das Fehlen des Exophthalmus durch eine geringfügige Grundumsatzerhöhung und dadurch daß nur wenige Symptome des Vollbasedow vorhanden sind Siebeck betont er habe nie gesehen daß ein Thyreoidismus in einen echten Basedow umgeschlagen sei

Wenn wir noch einmal auf die oben gegebene Einteilung zurückgreifen wäre bei primärem Sitz der Erkrankung in den nervösen Zentren ein sog. echter Basedow die Folge bei primärem Sitz in der Schilddrüse ein toxisches Adenom bzw eine Struma basedowificata und bei primärem Sitz in der Hypophyse der klimakterische Basedow dessen Sonderstellung später noch besprochen werden soll Diese Auffassung hat gegenüber der bisherigen den Vorzug daß sie in der Lage ist sowohl die Gemeinsamkeiten als auch die Verschiedenheiten innerhalb der Krankheitsgruppe der Thyreotoxikosen zu erklären Gemeinsam ist die Überproduktion an Thyroxin Diese führt bei den verschiedenen Formen zu den gleichen Symptomen so daß sich die Grenzen verwischen und

gegenüber Sauerstoffmangel, das Auftreten einer Komplementbindung reaktion und andere Ein erhöhter Blutjodgehalt, eine einwandfreie Methode unter Berücksichtigung aller in Frage kommender Fehlerquellen vorausgesetzt, spricht für einen Morbus Basedow *Ein normaler Befund spricht nicht gegen das Vor*

peutischen Maßnahmen, wie das Auftauchen neuer Behandlungsmethoden und neuer Medikamente, zeigen an daß es eine restlos befriedigende Therapie nicht gibt Außerdem ist die Beurteilung therapeutischer Erfolge beim Basedow sehr schwierig und nur mit größter Kritik durchführbar Der Basedow gehört zu den *Krankheiten, die keinen typischen Verlauf aufweisen und bei denen zu jeder* Zeit auch spontane Besserungen möglich sind Die allgemeinen Maßnahmen, die psychische Beruhigung und die Verbringung in ein anderes Milieu sind häufig allein s

als sol

halten

mit Ausnahme des Körpergewichtes, sind psychischen Einflüssen zug

Ein Absinken des Grundumsatzes kann allein durch die Gewöhnung an die *Untersuchungsmethode bedingt sein Ein einzelnes Symptom kann und darf also* nie Maßstab für die Erfolgsbeurteilung sein Ausschlaggebend ist das gesamte klinische Bild in allen seinen Einzelheiten Die Höhe des Grundumsatzes eine *einwandfreie Bestimmung vorausgesetzt* ist *neben dem Verhalten des Körper*gewichtes sicher ein sehr zuverlässiger Maßstab

Die Grundlage einer jeden Therapie ist die *Vorsorge für möglichst günstige*

ßigen Ernährung

Unter

n und

Bei der Behandlung eines jeden Basedow Kranken ist es außerordentlich wichtig dafür Sorge zu tragen, daß das gesamte Milieu in dem der Kranke sich befindet, so geartet ist, daß alle psychischen Traumen und Möglichkeiten einer Erregung auf ein Mindestmaß reduziert werden Die gesamten Lebensbedingungen *des Kranken müssen dem Arzt vertraut sein, er hat danach seine* Entscheidung zu treffen ob es nicht zum mindesten für den Beginn der Behandlung ratsamer ist, den Kranken in ein anderes Milieu, d h in ein Krankenhaus oder in ein Sanatorium zu

Abgeschlossenheit von den im häuslichen Kreise unvermei

wirkt manchmal schon Wunder

icht in einen großen Saal sondern in ein Einzelzimmer Wenn die Unterbringung im Einzelzimmer nicht möglich ist, so ist auf die Auswahl der Mitpatienten der allergrößte Wert zu legen Alle Schwerkranken, zumal wenn bei ihnen Todes

raten werden Sie bedeutet fur die Patienten eine zu starke seelische Belastung und Alteration Nichtsdestoweniger bedarf jeder Kranke von Seiten des Arztes gerade auch in psychischer Hinsicht einer unbedingten Fursorge Eine eingehende Aussprache und Unterhaltung uber die ganzen Lebensumstande und Klarung der personlichen Verhaltnisse der Kranken ist dringend erforderlich Liegen der Erkrankung seelische Konflikte als auslosende Ursache zugrunde so konnen ein verstandnisvolles Eingehen auf diese bereits die Heilung bedeuten Auch wenn die Erkrankung nicht in seelischen Konflikten ihre Ursache hat ist ein besonderes Eingehen auf alle Wunsche und Sorgen immer notwendig Jeder kleine Eingriff jede Blutentnahme und jede Stoffwechseluntersuchung kann der Anlaß zu heftiger Erregung werden wenn er nicht kurz vorher mit dem Kranken besprochen und evtl seine Notwendigkeit begrundet wird Nichts ist dem Basedowiker schadlicher als alle plotzlichen Überraschungen Arzt und Pflegepersonal mussen sich immer bewußt sein einen Patienten vor sich zu haben dessen Seelenleben von einer krankhaften Labilität ist und den Dinge erregen die an Gesunden reaktionslos vorubergehen Es gibt kaum eine Krankheit bei der arztlicher Takt und arztliches Einfuhlungsvermogen so notwendig sind und so wesentlich zur Heilung beitragen wie beim Basedow MARX hat uber gute Erfahrungen mit einer hypnotischen Behandlung berichtet Bettruhe bzw starke Reduktion aller Korperbewegungen um den Mehrverbrauch von Calorien auf ein Mindestmaß zu beschranken ist eine weitere wichtige mitunter allerdings nur schwer durchfuhrbare Maßnahme Hier kommt man besonders zu Beginn einer Behandlung ohne Sedativa und fur die ersten Nachte ohne Schlafmittel nicht aus

Besondere Aufmerksamkeit mussen wir der *Ernahrung* widmen Der hohe Calorienverbrauch erfordert eine entsprechend hohe Calorienzufuhr Es ist eine alte Erfahrungstatsache daß Basedowiker Eiweiß insbesondere Fleisch schlecht vertragen Es ist wahrscheinlich daß dies mit der durch Eiweiß bedingten Stoffwechselsteigerung im Zusammenhang steht Eine vollig eiweißfreie Ernahrung ist nicht erforderlich ABBELIN und WYSS empfehlen in erster Linie Milch besonders in Form von Quark Sauermilch oder Kefir Auch Sojaeiweiß hat sich bewahrt Muskelfleisch ist zu widerraten hingegen konnen innere Organe als Eiweißtrager gegeben werden Fett ist nicht nur als Calorientrager notwendig sondern hat auch eine direkte antithyreotoxische Wirkung Es wird von vielen Basedowikern auch in erstaunlich großen Mengen ohne Schwierigkeiten vertragen Als Hauptfetttrager kommen in erster Linie Sahne und Butter in Frage Die Grundlage der Ernahrung bilden aber die Kohlenhydrate die in jeder Form verabreicht werden konnen Durch Gemuse Obst und Fruchtsafte wird die Kost wirksam erganzt und gleichzeitig fur die erforderliche Vitaminzufuhr Sorge getragen In der naheren Ausgestaltung der Kost kann man den personlichen Wunschen der Kranken weitgehend Rechnung tragen Dies wird sich insbesondere dann empfehlen wenn nicht ein Heißhunger vorliegt sondern ein Appetitmangel Bei den Kranken mit Heißhunger besteht haufig Veranlassung ein Zuviel zu bremsen In der letzten Zeit ist von verschiedenen Autoren vor einer Überernahrung gewarnt worden (v NOORDEN MORAWITZ) Es wurde empfohlen Perioden knapper Ernahrung mit vegetarischer Kost viel Obst und Mehlspeisen einzuschieben Auf Grund eigener Erfahrungen mochte ich raten nicht zu schematisieren Wenn ein starkes Bedurfnis nach Nahrungsaufnahme besteht soll man diesem bis zu einer gewissen Grenze ruhig stattgeben Es ist immer wieder erstaunlich zu sehen wie gut auch relativ große Fettmengen von solchen Kranken vertragen werden Erbrechen oder Durchfalle sind kein Grund die Ernahrung irgendwie umzustellen oder etwa auf eine Schonungskost

kann Von so entscheidender Bedeutung wie etwa der Hochgebirgsaufenthal für den Tuberkulosen ist er für den Basedowiker nicht Auf welche Weise e gunstig einwirkt, ist umstritten Moglich, daß die sauerstoffärmere Luft oder die Verbringung des Kranken in eine Landschaft, in der der Basedow spontan nicht vorkommt, gunstige Bedingungen für die Heilung schaffen

Milieuwirkung

Therapie aufbaut

in Frage kommenden Sedativa die erste Stelle ein Von solchen seien genannt Die Mixtura nervina, Adalin, Baldriandispert, Hovaletten u a NOTHMANN empfiehlt die Bromwirkung durch Zusatz von etwas Codein zu verstarken Abasin und Neodorm wurden des weiteren empfohlen Von den Antineuralgica ist wenig Erfolg zu erwarten Von EPPINGER u a wurden Arsenpraparate empfohlen, z B das Atoxyl, evtl auch in Kombination mit Jod Auch dem Chinin wurde eine stoffwechselsenkende Wirkung zugeschrieben, besonders in Kombination mit

tiven Systems dampfen Ergotamin und Belladonna wurden schon seit Jahren

des Basedows mit allerbestem Erfolg eingefuhrt worden Es kommt nicht nur

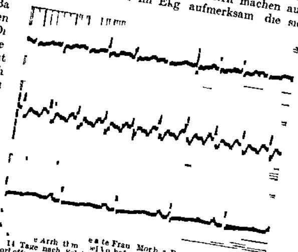
Erregbarkeit, sondern auch zu einer Besse-

atzes, zu einem Gewichtsanstieg und einem

ie Schule glaubt daher, daß hier nicht nur ein Symptomaticum, sondern ein spezifisch wirksames Mittel vorliegt, das die *Tatigkeit der Schilddruse durch Herabsetzung der Erregbarkeit der vegetativen* Zentren dampft Die Wirkung des Praparates hielt in manchen Fallen auch nach Fortlassen des Medikamentes an Dieser Auffassung uber die Wirksamkeit hat neuerdings HOFF widersprochen, der ebenfalls gute Erfolge erzielte, aber nicht glaubt, daß hier ein Specificum vorliegt Abgesehen von der theoretischen Deutung ist an der Tatsache, daß Prominal ein sehr wirksames Mittel bei der BASEDOWschen Krankheit ist, kein Zweifel Es wird empfohlen, die Behandlung in *Form eines Stoßes (3mal tagl 1 Tabl zu 0 2 g wahrend 3—7 Tagen) mit einigen* Tagen Zwischenraum durchzufuhren Bei Besserung geht man mit der Dosis auf die Halfte bis ein Drittel zuruck

Außer der allgemeinen psychischen und vegetativen Erregbarkeit bietet der Basedow Kranke noch eine Reihe weiterer Symptome, die symptomatische Behandlung erfordern In erster Linie bedarf der *Kreislauf* unserer ständigen Aufmerksamkeit Eine Herabsetzung der Tachykardie durch medikamentose

Maßnahmen ist meist nicht moglich Chinin und Chinidin versagen bei den Rhythmusstorungen nahezu immer Über gelegentliche Erfolge wurde nur bei Extrasystolen berichtet Ist eine Dekompensation des Kreislaufes eingetreten so kann man zu Digitalis greifen Man muß sich nur daruber klar sein daß das Basedow Herz meist schlecht anspricht und daß die Spanne zwischen therapeutischer und toxischer Dosis eingeengt ist Eine Senkung der Herzfrequenz ist nie zu erreichen In dem Maße wie sich die Grundkrankheit bessert bessert sich auch die Ansprechbarkeit auf Digitalis SPANO und KORTH machen auf eine muldenformige Senkung des ST Intervalls im Ekg aufmerksam die sie besonders haufig bei mit Digitalis behandelten Basedowikern gesehen haben Bessere Erfolge als mit Digitalis habe ich bei schweren Dekompensationen mit Strophantin gesehen Auch hier muß man vorsichtig zu etwas großeren Dosen (0 3 bis 0 4 mg 1 bis 2mal tagl) greifen Bei der gesamten Kreislauftherapie muß man sich immer daruber klar sein daß kein Mittel den Kreislauf so rasch und nachhaltig bessert wie die Beeinflussung der Grundkrankheit insbesondere durch die Operation (s Abb 47) Bei der Operationsvorbereitung hat es sich als zweckmaßig erwiesen die Jodtherapie mit Chinidin und Digitalis zu kombinieren Bestehen noch postoperative Rhythmusstorungen so sprechen diese auf Chinin gut an (PARADE) (s Abb 48)



1 . e Arrh th m e a te Frau Morb s Basedow G U + 63 %
2 14 Tage nach Sel 11früse ue ekt on Vorl o f att rn o 1 I ock
Vorl offreq enz 280 pro M nute Ventr kelf eq enz 140 pro M n te
3 Norma r langsamer h n hythm s Die Regularisierung wurde
d rch postoperat e Cl n11nbehand ng erre ht Freq nz 0 pro
Minute (Na h P RADE)

Unter den spezifischen medikamentosen Maßnahmen unterscheiden wir *antithyreoidale* und *antithyreotrope* Stoffe Hierher gehoren eine große Zahl von Substanzen von denen im Tierversuch nachgewiesen wurde daß sie die Wirkungen des Thyroxins oder des thyreotropen Hormons bremsen Damit ist uber ihren Wert fur die Therapie des Basedow zunachst noch gar nichts ausgesagt zumal diese Effekte zum Teil in dem GUDERNATSCHEN Metamorphoseversuch an der Kaulquappe ermittelt wurden Dieser Test läßt keinerlei Beziehungen zu der Thyreotoxikose des Menschen erkennen Die therapeutische Bewahrung eines Teiles dieser Stoffe steht daher keineswegs immer in dem rechten Verhaltnis zu den experimentellen Ergebnissen Solche Substanzen sind Jod Dijodtyrosin Fluortyrosin Tierblut und daraus hergestellte Praparate die Vitamine A und C Insulin Leberextrakt u a Von allen diesen Substanzen ist nachgewiesen daß sie in irgendeiner im einzelnen schwer zu erkennenden Weise die Wirkung des Thyroxins oder des thyreotropen Hormons hemmen Wieweit sie therapeutisch brauchbar sind soll anschließend besprochen werden

Unter diesen Substanzen kommt dem *Jod* die großte Bedeutung zu Die Jodtherapie die bereits in den Zeiten als der Basedow noch mit zu der Gruppe

des Kropfes gezählt wurde, durchgeführt wurde, geriet durch die Schäden, die sie hervorrief, in Verruf, bis sie durch NEISSER und PLUMMER wieder erneut auflebte Diese Autoren zeigten, daß sehr kleine Joddosen eine zweifelsfreie Besserung aller

5 Tropfen einer

3mal 10—30 Trc

Jodkali 10,0, Aq

steigern bis auf

Jod.) Nicht jeder Fall ist für eine Jodtherapie geeignet NEISSER empfiehlt sie in erster Linie für die Fälle, in denen bei längerer Krankheitsdauer Gewichtsverlust, Augen- und Herzsymptome nicht allzu ausgeprägt sind Die amerikanischen Autoren berichten, daß der *exophthalmic goiter* gut, der *toxic goiter* (toxisches Adenom) schlecht auf die Jodtherapie anspricht Die Wirkung der Jodbehandlung tritt rasch ein Die nervösen Symptome gehen zurück, das

behandlung heute von fast allen Autoren widerraten Sie ist nur zur Operations

Aufbau von Thyroxin verwandt Das ist die Phase der günstigen Einwirkung Sind jetzt die Bestände in der Schilddrüse aufgefüllt, so kommt das Jod in den Kreislauf und wirkt jetzt fördernd auf die Bildung des thyreotropen Hypophysenhormons, wodurch eine Verschlechterung des Zustandes bewirkt wird (LOESER)

Ob die in den letzten Jahren eingeführte Behandlung mit *Dijodtyrosin* im Grunde n

stoff des

kung zu

Verschlechterungen als Folge einer Dijodtyrosinbehandlung sehr selten sind und die Kranken nicht wie beim Jod refraktär werden spricht dafür, daß Jod und Dijodtyrosin in ihrer Wirkung auf den Basedow nicht völlig identisch ist So kann die Behandlung mit Dijodtyrosin auch ohne nachfolgende Operation durchgeführt und empfohlen werden Man beginnt mit 4mal 25 mg und steigert, wenn es erforderlich ist bis zu einer Gesamttagesdosis von 300 mg Nach 2 bis 3 Wochen empfiehlt es sich, eine Pause von 2—3 Wochen einzuschalten Be-

Behandlung der ganz schweren

intravenös geben BERNHARDT

Traubenzucker während 2 bis

BANSI empfiehlt 200—900 mg Dijodtyrosin intravenös pro Tag WESTERMANN zur Behandlung der postoperativen Krise Infusionen von Traubenzucker und Kochsalz denen PLUMMERsche Lösung täglich 300—400 mg Jod zugesetzt wird Alle anderen Maßnahmen wie Sedativa Eisblase usw sind dringend erforderlich HAENSCHEN hat in zwei Fällen schwerer postoperativer Krisen Ausgezeichnetes von intravenösen Injektionen von Causyth einer Mischung von Pyramidon mit Chinidin gesehen

GOLDENBERG berichtete 1928 über den Fluorreichtum der Kropfwässer und erprobte *Fluor Natrium* Die Erfolge die auch von anderer Seite bestätigt wurden waren gut und führten zu der Einführung des 3 Fluortyrosins durch MAY und LITZKA das als Pardinon im Handel ist und dem Fluor Natrium an Wirksamkeit überlegen sein soll Es ist frei von Nebenwirkungen und wird in Dosen von 1 mg täglich gegeben Das bisher vorliegende Beobachtungsgut ist für ein endgültiges Urteil der Wirkungen des Pardinons noch zu gering

Auf Grund der Beobachtung daß in jedem Blut Stoffe vorhanden sind, welche die Wirkungen des Thyroxins im Tierversuch hemmen — BLUM bezeichnete sie als Katechine — werden schon seit längerer Zeit Präparate in die Therapie eingeführt die diese Bremswirkung therapeutisch ausnutzen Das Antithyreoidin Moebius war das erste derartige Präparat — das jüngste ist das Thyronorman —, von dem im Tierversuch eine antithyreotrope Wirkung nachgewiesen wurde So interessant und einleuchtend vom theoretischen Gesichtspunkt auch derartige Präparate sind, so haben sie doch in praktischer Hinsicht nicht das gehalten was man theoretisch erwarten konnte Die Tierblutbehandlung mit Solvitren nach BIER beruht nicht nur auf der Verabfolgung derartiger Hemmungsstoffe sondern auch auf einer unspezifischen Reizwirkung Auch die Erfolge dieser Behandlung sind sehr umstritten Neben positiven finden sich restlos negative Urteile

In der letzten Zeit wurden auch die *Vitamine* in die Therapie des Basedow eingeführt Für das Vitamin A (EUFINGER und GOTTLIEB u a) konnten im Tierversuch antithyreotoxische Wirkungen nachgewiesen werden WENDT berichtete über gute klinische Resultate Er gab täglich 30—50 Tropfen Vogan das entspricht 145000—240000 Einheiten Vitamin A Die Therapie muß über Wochen durchgeführt werden Von anderer Seite wird über Mißerfolge berichtet doch hat die Therapie bis in die neueste Zeit Verfechter gefunden Amerikanische Autoren dosieren noch höher und geben 200000—400000 Einheiten täglich (SIMKINS) Vitamin C senkt wie LÖHR fand den Blutjodspiegel und wirkt günstig auf den Kohlenhydratstoffwechsel LÖHR behandelte Basedowiker mit 3mal 50 mg Vitamin C täglich während 6—12 Wochen In der Hälfte der Fälle fand er eine Besserung des Allgemeinbefindens und ein Absinken des Blutjodspiegels Auch über diese Therapie läßt sich ein endgültiges Urteil noch nicht abgeben Die relativ hohen Vitamingaben und die lange Behandlungsdauer die erforderlich ist machen sie recht kostspielig

Unter den Hormonen hat man *Insulin* und *Nebennierenrindenextrakte* therapeutisch versucht Das Insulin hat keine antagonistische Wirkung zu dem Thyroxin Es wird insbesondere bei hohen Kohlenhydratgaben in kleinen Dosen zur Therapie empfohlen da es den Glykogenanbau fördert und dadurch im günstigen Sinne auf die Leber einwirkt Nebennierenrindenextrakt hat sich klinisch nicht bewährt TEUCHTINGER hat zur Behandlung der im Klimakterium sich entwickelnden Form der Basedowschen Krankheit die Behandlung mit Sexualhormonen empfohlen Er gibt Progynon B oleosum oder Cyren B Beginn der Behandlung mit langsam steigenden Dosen 3mal tägl 1000 i B E Progynon bzw 3mal 0 05mg Cyren B Dann empfiehlt es sich jeden 3 Tag mit der Dosis um 1000 E bzw 0 05mg zu steigen Das Maximum das erreicht wird ist individuell verschieden Dann wird langsam wieder abgebaut

Es ist wahrscheinlich daß die Einführung des *Methylthiouracils* geeignet ist die gesamte interne Therapie des Basedow umzustellen Die Einführung

eine voraufgehende Bestrahlung die Operationsaussichten nicht verschlechtert

lungsziel erreicht ist Namentlich bei Angehorigen der minderbemittelten Schicht bei Hausfrauen deren Arbeit im Haushalt einer Familie nicht entbehrt werden kann fallt das entscheidend ins Gewicht Man wird sich in solchen Fallen sicher sehr viel leichter zu einer Operation entschließen

Die Bedeutung der *chirurgischen Therapie des Basedows* hat zugenommen

Das Wichtigste ist die richtige Indikationsstellung Die meisten Autoren sind sich daruber einig daß in allen frischen Fallen eine etwa dreimonatige internistische Behandlung zunachst immer gerechtfertigt ist Ist in diesen 3 Monaten keine wesentliche Besserung d h Ruckbildung der psychomotorischen Unruhe

Grundumsatzes

Fallen laßt sich

Sie hangt bei

diesen zum Teil von den bereits durchgefuhrten Maßnahmen zum Teil von der Schwere des Falles ab Der richtige Zeitpunkt des Operationstermins ist fur den Erfolg entscheidend Die internistische Vorbehandlung schafft gunstige Operationsbedingungen Eine voraufgegangene Rontgenbestrahlung ist kein Gegengrund fur die Operation Eine bestehende Arrhythmie oder eine Herz insuffizienz sind keine Kontraindikationen Es ist oft erstaunlich zu sehen wie rasch gerade Kreislaufstorungen schwerster Art nach operativer Beseiti gung der Schilddruse eine Ruckbildung erfahren Auch an die erfolgreichen Schilddrusenentfernungen bei Herzinsuffizienz und bei Angina pectoris die in den letzten Jahren besonders von amerikanischer Seite durchgefuhrt wurden sei in diesem Zusammenhang erinnert Bei der Indikationsstellung wird man

Die glucklich durchgefuhrte Operation fuhrt innerhalb weniger Monate zur volligen Heilung Besonders indiziert ist sie bei dem toxischen Adenom bei dem die Erfolge 100% betr... Auch der Jodbasedow spricht gut auf die Operation an So bleiben die int... Maßnah... r die leichten bis mittelschweren und solche Falle d... *Hyperth*... *us bzw monosymptomatische* Formen bezeichnen ... in den ...sgepragter Basedow vorliegt der sich nach einem ... chen ... etwa 3 Monaten Dauer nicht ... bessert ... die ... hirurgen ... on ... darin ... Vorbereitung mit Jod oder ... zu ... des O... der meist nach ... ht ...ale E... ...use vorgenommen ...rat ... ein ... m gehoren heute ... en ... in d... Chirurgen nicht ... B ... en ... durch die Mog... Therapie ... Basedows eine ... Einfuhlungs...

Ku...

vermogen erfordert und die unter gar keinen Umstanden irgendwie schematisiert werden kann Aus diesem Grunde ist es bei der Besprechung der Therapie des Basedows nur moglich, die allgemeinen Richtlinien aufzuzeigen und unter den vielen Moglichkeiten des Vorgehens und der Medikamente, die zur Verfugung stehen die wichtigsten herauszugreifen Der Rest muß der Erfahrung und dem arztlichen Konnen des einzelnen uberlassen bleiben An der Behandlung des Basedows bewahrt sich der gute Arzt!

II. Die Hypothyreosen.

Das Myxodem ist die Folge einer Schilddruseninsuffizienz Klinisch konnen wir 2 Formen unterscheiden je nachdem ob die Schilddruseninsuffizienz erst im Erwachsenenalter oder im Kindesalter einsetzt Trophische Storungen herabgesetzter Stoffwechsel und psychische Anderungen sind die Charakteristica der Erkrankung im Erwachsenenalter In der Jugend und fruhen Kindheit treten Wachstumsstorungen hinzu und bei angeborenem Schilddrusenmangel schwere geistige Defekte

a) Das Myxodem des Erwachsenen.

Die Erkrankung ist nicht gerade haufig kommt aber in der ganzen Welt und bei allen Rassen vor bei Frauen uberwiegt sie bei weitem Unter 150 Fallen waren z B 10 Manner und 107 Frauen (HEINZHEIMER) oder unter 145 32 Manner und 113 Frauen (PRUDDEN) Verheiratete und kinderreiche Frauen werden haufiger von der Krankheit betroffen als ledige und zwar meistens im 45 bis 50 Lebensjahr Diese Altersverteilung läßt eine Beziehung zu der Tatigkeit der Keimdruse bzw dem Klimakterium erkennen In England kommt die Krankheit relativ haufig vor in Deutschland bevorzugt sie die Ostseekuste Es scheinen auch gewisse Krankheitswellen zu bestehen wie das gehaufte Vorkommen in den Jahren 1873—1888 in England zeigt

1 Symptomatologie Das gesamte Krankheitsbild entwickelt sich langsam Akute Entstehung ist nie beobachtet worden Die auffallendste Anderung findet sich in der Beschaffenheit der Haut

Die *Haut* ist insgesamt gedunsen pastos und zeigt ein gelbliches Kolorit Ihr vermehrter Wasserbestand ist jedoch mit demjenigen bei kardialen oder renalen Ödemen nicht ganz vergleichbar Bei dem Myxodem ist die Haut so derb und fest daß sich Dellen nur sehr schwer eindrucken lassen und nicht bestehen bleiben Die Veranderungen finden sich meistens uber der ganzen Haut Bevorzugt sind Gesicht Nacken Supraclaviculargruben Hand und Fußrucken Die Augenlider wolben sich sackartig vor dadurch wird die Lidspalte verengt und das Auge erhalt einen mongoloiden Schnitt Die Nase ist plump Wangen und Lippen sind gedunsen An der Stirn finden sich Falten Die Gesichtsfarbe zeigt ein leicht gelbliches Kolorit auf den Wangen sind fast immer erweiterte blaulich schimmernde Venen sichtbar und auch die Lippen sind leicht cyanotisch Durch diese Veranderungen erhalt das Gesicht einen ungemein charakteristischen Ausdruck (s Abb 49a und b) der durch den stumpfen und interessenlosen Blick und das fehlende Mienenspiel unterstrichen wird Nacken und Hals sind plump dick und kurz Die Haut ist des weiteren trocken rissig und neigt sehr stark zu Schuppenbildung Sie fuhlt sich kuhl und rauh an Frostschaden an Handen und Fußen sind nicht selten Die Schweißbildung fehlt vollständig Die gelbe Farbe der Haut hängt nach ESCAMILLA mit einem erhohten Gehalt des Blutes an Carotin zusammen das offenbar von der Leber nicht zu Vitamin A aufgebaut werden kann Streng lokalisierte Hautveränderungen in dem eben beschriebenen Sinne wurden

gelegentlich auch bei Thyreotoxikosen beobachtet Vermehrte Pigmentierungen kommen vor sind aber ebenso selten wie ein Vitiligo

Die *Schleimhaute* besonders die der Mundhohle zeigen eine ahnliche Verdickung wie die außere Haut Die Zunge ist rissig vergroßert trocken und schwer beweglich Die Taschenbander des Kehlkopfes werden derber und fester Die [illegible] ngen am Kehlkopf haben [illegible]




a b
Abb 49a und b Myxodem bei 50jähriger Frau a Unbehandelt b nach 4wöchiger Behandlung mit Thyreoidin (Nach CURSCHMANN)

Die eigenartigen Hautveranderungen beruhen nicht nur auf einer vermehrten Wasserablagerung sondern im wesentlichen auf der Ablagerung einer mucinahnlichen Substanz Diese hat sich auch in anderen Geweben wie Muskeln Nieren und im Gehirn gefunden Sie ist nicht in allen Fallen nachweisbar Es ist moglich daß die Ablagerung in Schuben und nur zeitweise erfolgt

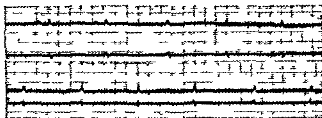
Die *Haare* werden dunn sparlich verlieren ihren Glanz und fallen aus Alopecie ist haufig es kann auch bei Frauen bis zur volligen Kahlheit kommen Der Haarausfall betrifft nicht nur das Kopfhaar sondern auch die Augenbrauen [illegible] CURSCHMANN beobachtete einmal einen Umschlag [illegible] in Fuchsigrot der sich nach Heilung der [illegible]

Die *Nagel* werden rissig und bruchig und zeigen Querfurchen Die *Zahne* werden carios und fallen aus Entzundliche Prozesse an der Haut sind selten Haufiger wurden Acne und Ekzem beobachtet

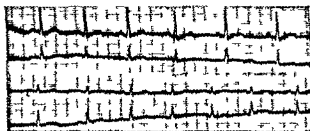
Der *Kreislauf* zeigt ein sehr eindrucksvolles Verhalten Die Pulsfrequenz ist deutlich erniedrigt Es kommen Werte von 45—60 Schlägen in der Minute vor Die Bradykardie wird auch durch korperliche wie seelische Einflusse wenig verandert Eine respiratorische Arrhythmie fehlt immer Der *Blutdruck* ist meist

capillaren eine Verschmälerung der Ränder so daß manchmal nur die Hohlräume sichtbar sind

Am *Herzen* ist der Spitzenstoß kaum feststellbar Die Töne sind leise Geräusche fehlen Perkutorisch und röntgenologisch findet sich in ausgesprochenen Fällen immer eine Verbreiterung des Herzens in beiden Richtungen und ein breites Aortenband Bei der Durchleuchtung fällt die langsame und wurmförmige



a



b

Abb 50a und b Elektrokardiogramm bei Myxödem a Vor der Behandlung b nach einer Thyreoidkur Wiederherstellung der Norm (Nach CURSCHMANN)

Kontraktion des Herzens auf die sich im *Kymogramm* deutlich darstellt Im *Ekg* fehlen häufig Vorhofzacke und Terminalschwankung das QT Intervall kann verlängert sein (Abb 50a u b) Auf Grund einer Literaturzusammenstellung und eigener Beobachtungen geben OHLER und ABRAMSON an daß diese *Ekg* Veränderungen in etwa ½ der Fälle vorkommen Bestehen ventrikuläre Extrasystolen so zeigen diese immer eine Terminalschwankung Die Umlaufgeschwindigkeit des Blutes und die zirkulierende Blutmenge sind herabgesetzt (s S 150) P [illegible]
O_2 Di [illegible]
und g [illegible]
rakteristisch sind sondern auch bei anderen innersekretorischen Störungen vorkommen

Eine *Herzinsuffizienz* entwickelt sich sehr selten Sie spricht wie überhaupt alle Symptome prompt und rasch auf Schilddrüsentherapie an

Die *Atmung* ist verlangsamt und oberflächlich sie bleibt aber rhythmisch Lungenerkrankungen oder Neigungen zu Bronchitiden bestehen nicht

Die *Körpertemperatur* ist erniedrigt Die Tagesschwankungen zeigen geringere Differenzen als in der Norm und die Reaktion der Körpertemperatur auf Infekte

Bei dem kindlichen Myxodem mussen wir zwei Formen unterscheiden, je nachdem, ob der Schilddrusenmangel angeboren ist oder sich erst spater ent

Symptome sind in ihrer Intensitat von dem Zeitpunkt abhangig an dem der Schilddrusenmangel einsetzt (s Abb 55)

1. Symptomatologie. Das *Großenwachstum* der Kinder mit Hypothyreoidismus ist stark verzogert Die Kinder bleiben Zwerge, die pro Jahr nur wenige Milli meter wachsen (s Abb 51) Die langen Rohrenknochen sind kurz, plump und fest Besonders charakteristisch ist das verzogerte Auftreten der Knochenkerne und das Fehlen des Epiphysenschlusses (s Abb 52a u b) Die *Knochenkerne* an Hand und Fuß konnen noch bis zum 10 Lebensjahr *fehlen Auch die* epiphysaren Knochenkerne treten verzogert auf und wandeln sich mitunter nie in Knochen um An den unteren Diaphysen enden beschrieben GÖTZKY und WIELE dunkle, in regelmaßigen Abschnitten ubereinandergelagerte Ringe die sie als Ausdruck einer periodisch auftretenden thyreogenen Hemmung der Knochenbildung auffassen und als „Jahresringe" bezeichnen Am Schädelknochen ist der Fontanellenschluß verzogert Es sind Falle beschrieben, in denen im 20 Lebensjahr noch eine offene Fontanelle gefunden wurde Die starke Einziehung der Nasenwurzel ist die Folge einer mangelhaften Entwicklung des Keilbeines Die hautig angelegten Knochen entwickeln sich normal so daß der Schadel im Verhältnis zu dem kleinen Rumpf zu groß erscheint und durch die eingesunkene Nasenwurzel die charakteristische Form erhalt



Abb 51 Kindliches Myxo lem

... en dem *Zahnsystem* Die ... und schlecht entwickelt ... en auf Doppelte Zahn ... Die Zahne stehen weit auseinander, ... stark zur Caries

Die *Zunge* ist stark vergroßert und ragt etwas aus dem meist geoffnet gehaltenen Mun... Als Folge des ... der vergroßerten Zunge stehen die Zahne na... außen Der G... ist steil und in der Mitte rinnenformig vertieft ... starker Foeto... mit reichlichem Speichelfluß

Die St... *Haare* und ... ahnlich wie bei dem Erwachsenen Die Haar... ef in die S... ...zogen Adenoide Wucherungen in Nase und ... l immer ...

Die *geschlechtliche Entwicklung* bleibt stark hinter der Norm zurück. Die äußeren Genitalien sind klein. Leistenhoden bzw. völlig fehlender Descensus sind die Regel. Beim Mädchen sind die großen Labien nur unvollkommen ausgebildet, so daß sie die kleinen nicht völlig decken. Der Uterus ist hypoplastisch, die Menstruation tritt in unbehandelten Fällen nicht ein. Auch die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickeln sich nicht bzw. nur unvollkommen. Der Stimmwechsel bleibt aus, ebenso die Sekundärbehaarung. Die Brustdrüse ist äußerlich meist sehr gut entwickelt. Auch das Becken nimmt die weibliche Form an. Der Sexualtrieb entwickelt sich nicht.



Abb. 52a. Röntgenbild der Hand eines 9jährigen Knaben mit infantilem Myxödem. Außerordentliche Verzögerung der Ossifizierung, nur drei Knochenkerne der Handwurzelknochen.



Abb. 52b. Röntgenbild der Hand eines normalen 9jährigen Knaben. (Nach CURSCHMANN.)

Am auffallendsten sind die *motorischen und geistigen Defekte*. Die Kinder lernen erst spät ihren Kopf halten, sitzen, stehen und laufen. Der Gang ist watschelnd und unbeholfen. Sie sind apathisch und unbeweglich. Die Intelligenz kann bis zur völligen Verblödung herabgesetzt sein. Bei schwersten Graden lernen die Kinder nie richtig sprechen und bringen nur mit rauher Stimme einige unartikulierte Laute hervor. Sie sind affektiv stumpf und zeigen keine seelischen Regungen. Bei leichteren Graden oder erst im späteren Lebensalter einsetzendem Schilddrüsenausfall sind diese Änderungen geringfügig. Die Kinder lernen richtig sprechen, wenn auch die geistige Entwicklung verspätet beginnt. KORNFELD und PICHLER schildern die hypothyreotischen Kinder auf Grund ihrer heilpädagogischen Maßnahmen wie folgt: Es bestehen eine schwere Schädigung der psychischen Aktivität, Interessenlosigkeit, Aufmerksamkeits- und Phantasiemangel. Visuelle Eindrücke werden überwiegend aufgenommen und verarbeitet, während die auditive Sphäre eine schwere Schädigung ohne eigentliche Beeinträchtigung des Hörvermögens aufweist. Urteilsbildung, höhere Begriffsbildung und aktive Willensakte sind selten zu erreichen. In manueller Hinsicht

Bei dem kindlichen Myxodem mussen wir zwei Formen unterscheiden je nachdem ob der Schilddrusenmangel angeboren ist oder sich erst spater entwickelt Zu den bei dem Erwachsenen bereits geschilderten Symptomen treten bei dem Kind noch eine Hemmung der Entwicklung und des Wachstums und ein cerebraler Defekt hinzu Diese das kindliche Myxodem charakterisierenden Symptome sind in ihrer Intensitat von dem Zeitpunkt abhangig an dem der Schilddrusenmangel einsetzt (s Abb 55)

1 Symptomatologie Das *Großenwachstum* der Kinder mit Hypothyreoidismus ist stark verzogert Die Kinder bleiben Zwerge die pro Jahr nur wenige Millimeter wachsen (s Abb 51) Die langen Rohrenknochen sind kurz plump und fest Besonders charakteristisch ist das verzogerte Auftreten der Knochenkerne und das Fehlen des Epiphysenschlusses (s Abb 52a u b) Die *Knochenkerne* an Hand und Fuß konnen noch bis zum 10 Lebensjahr fehlen Auch die epiphysaren Knochenkerne treten verzogert auf und wandeln sich mitunter nie in Knochen um An den unteren Diaphysenenden beschrieben GOTZKY und WIELE dunkle in regelmaßigen Abschnitten ubereinandergelagerte Ringe die sie als Ausdruck einer periodisch auftretenden thyreogenen Hemmung der Knochenbildung auffassen und als Jahresringe bezeichnen Am Schadelknochen ist der Fontanellenschluß verzogert Es sind Falle beschrieben in denen im 20 Lebensjahr noch eine offene Fontanelle gefunden wurde Die starke Einziehung der Nasenwurzel ist die Folge einer mangelhaften Entwick



Abb 51 Kindliches Myxodem

... an ... s zu ... urzel

Weiter ... — *Zahnsystem* Die Milchzahn ... schlecht entwickelt Auch der ... Doppelte Zahnreihen mit persistierenden Milchzahnen sind nicht selten Die Zahne stehen weit auseinander sind geriffelt und ausgezackt und neigen stark zur Caries

... t gehal ... hen die ... nformig vertieft Es besteht starker Foetor ex ore mit reichlichem Speichelfluß

Die Storungen der *Haare* und *Nagel* sind ahnlich wie bei dem Erwachsenen Die Haargrenze ist tief in die Stirn herabgezogen Adenoide Wucherungen in Nase und Rachen sind immer vorhanden

Die *geschlechtliche Entwicklung* bleibt stark hinter der Norm zurück Die äußeren Genitalien sind klein, Leistenhoden bzw völlig fehlender Descensus sind die Regel Beim Mädchen sind die großen Labien nur unvollkommen ausgebildet, so daß sie die kleinen nicht völlig decken Der Uterus ist hypoplastisch, die Menstruation tritt in unbehandelten Fällen nicht ein Auch die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickeln sich nicht bzw nur unvollkommen Der Stimmwechsel bleibt aus, ebenso die Sekundärbehaarung Die Brustdrüse ist äußerlich meist sehr gut entwickelt. Auch das Becken nimmt die weibliche Form an Der Sexualtrieb entwickelt sich nicht

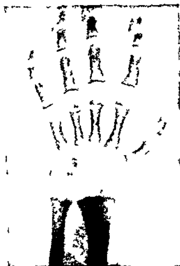


Abb 52a Röntgenbild der Hand eines 9jährigen Knaben mit infantilem Myxödem Außerordentliche Verzögerung der Ossifizierung nur drei Knochenkerne d r Handwurzelknochen



Abb 52b Röntgenbild der Hand eines normalen 9jährigen Knaben (Nach CURSCHMANN)

Am auffallendsten sind die *motorischen und geistigen Defekte* Die Kinder lernen erst spät ihren Kopf halten sitzen stehen und laufen Der Gang ist watschelnd und unbeholfen Sie sind apathisch und unbeweglich Die Intelligenz kann bis zur völligen Verblödung herabgesetzt sein Bei schwersten Graden lernen die Kinder nie richtig sprechen und bringen nur mit rauher Stimme einige unartikulierte Laute hervor Sie sind affektiv stumpf und zeigen keine seelischen Regungen Bei leichteren Graden oder erst im späteren Lebensalter einsetzendem Schilddrüsenausfall sind diese Änderungen geringfügig Die Kinder lernen nicht

KORNFELD

heilpädagog

der psychisc Aufmerksamkeits und Phantasiemangel Visuelle Eindrücke werden überwiegend aufgenommen und verarbeitet, während die auditive Sphäre eine schwere Schädigung ohne eigentliche Beeinträchtigung des Hörvermögens aufweist Urteilsbildung, höhere Begriffsbildung und aktive Willensakte sind selten zu erreichen In manueller Hinsicht

Gehor mit normaler Sprache Die Taubheit kann bei larvierten Formen das hervorstechende Symptom sein Der Grad der Horstorungen geht mit der Schwere der sonstigen Erkrankung nicht parallel Nach den Untersuchungen von SIEBERMANN und NAGER liegt die Ursache fur die Gehorstorung in Veranderungen des *Mittelohres* Entwicklungshemmungen in den corticalen Zentren konnen auch eine Rolle spielen (FALTA) Die Sprache ist monoton die Artikulation unscharf und verwaschen Horvermogen Sprachvermogen und Intelligenz hangen eng zusammen Bei starkerer Gehorstorung und noch leidlicher Intelligenz

Bei r

sehr

Fahigkeiten

Der Gesichtssinn st meist normal Augenhintergrundsveranderungen fehlen Ein Strabismus kommt nicht selten vor

Der Grundzug der Psyche des Kretins ist der *geistige Torpor* d h der Mangel an Aktions und Reaktionsbereitschaft in intellektueller wie seelischer Hinsicht (WAGNER VON JAUREGG) DE QUERVAIN schildert den Kretin wie folgt Er laßt jede Unternehmungslust und Aktivitat vermissen Er ist ausgesprochen konservativ und beharrend und halt an allem einmal Erlernten hartnackig fest Bei komplizierteren Leistungen versagt er In der Schule konnen Lesen Schreiben und Religion ganz gut erledigt werden Das Rechnen stoßt aber immer auf Schwierigkeiten *Das Festhalten an dem einmal Erlernten zeigt* sich auch in einem meist guten Gedachtnis besonders fur Personen Das gute Ortsgedachtnis wird immer wieder hervorgehoben Auch der taubstumme Kretin findet sich ohne Schwierigkeiten wieder zu seinem Aufenthaltsort zuruck Die Hauptquelle des Lernvermogens ist der Nachahmungstrieb Der Kretin zeigt weiter einen ausgesprochenen Sammeltrieb der sich aber haufig auf vollig unsinnige Dinge erstreckt Im Gegensatz zu der sonstigen Tragheit zeigen Kretins gelegentlich Schlagfertigkeit und Mutterwitz

In affektiver Hinsicht sind sie wenig ansprechbar doch zeigen sie fur erwiesene Wohltaten eine deutliche Dankbarkeit und ein gutes Gedachtnis Im

ohne Alltagssorgen
re Zukunft Soweit
r und innere Anteil
rn sehr gering Bei

nicht zu schwer gestorten Frauen etwas großer doch sind auch bei diesen Muttertrieb und Mutterinstinkte schlecht entwickelt so daß etwa vorhandene Kinder in jeder Hinsicht vernachlassigt werden Eine Pubertatsentwicklung mit ihren ganzen seelischen Umstellungen kennt der Kretin nicht wie uberhaupt sein Leben sehr gleichmaßig dahingeht ohne das Auf und Ab der Lebensphasen des Gesunden

Zwischen den Kretins mit und ohne Kropf besteht auch in psychischer Hinsicht insofern ein Unterschied als erstere eine allgemeine Herabsetzung der geistig

und in

sind

und Mutterwitz

3 **Pathologische Anatomie** Fur den Kretinismus charakteristische Veranderungen der *histologischen Schilddrusenstruktur* gibt es nicht Das gemein

same Kennzeichen der mannigfaltigen Formen sind degenerative Zeichen des Drüsengewebes verbunden mit Atrophie und Sklerose. Bei kropflosen Kretinen findet sich die Schilddrüse stark untergewichtig. Histologisch zeigt sie sehr kleine Follikel, Degenerationszeichen im Kern und Protoplasma der Drüsenzellen und eine ausgesprochene Bindegewebsvermehrung. Bei älteren Kretins findet sich reichlich Fettgewebe als Ersatz des untergegangenen Drüsengewebes. Fast in jeder Drüse finden sich regenerative Epithelwucherungen in Form von kleinen Drüsenbläschen, die in ihrem Zentrum Kolloid enthalten. Aus diesen können sich typische scharf begrenzte Adenomknoten entwickeln. Der Kretinenkropf ist fast immer knotig und nur selten diffus. In dem Epithel der Kropfknoten kommen dieselben degenerativen Erscheinungen an den Zellen und dieselbe Bindegewebsvermehrung zur Beobachtung wie in der kropffreien Kretinenschilddrüse. Kolloide Knoten sind sehr viel seltener. Bei den seltenen Fällen von *Struma diffusa* handelt es sich meistens um parenchymatöse Strumen mit kleinfollikulärem Bau. Klinisch sind diese Fälle leichter und zeigen keine sehr ausgesprochenen Wachstumsstörungen. In der Kretinenschilddrüse sind demnach alle Zeichen einer verminderten, doch nicht die einer völlig aufgehobenen Funktion vorhanden. Man darf wohl annehmen, daß die Kropfknoten zum Teil noch in der Lage sind, Thyroxin zu bilden, und daß sich daher der Unterschied zwischen den Kretinen mit und ohne Kropf erklärt. Auch der Jodgehalt und das Verhalten bei der biologischen Prüfung zeigen an, daß die Funktion der Drüse wohl wesentlich herabgesetzt, doch nicht völlig aufgehoben ist.

Die charakteristischen Änderungen des *Skelets* wurden schon in dem klinischen Teil beschrieben. Histologisch findet sich die Knorpelwucherungszone vermindert bzw. völlig aufgehoben. Die vom Knochenkern ausgehende Ossifikation ist verlangsamt und unregelmäßig. Die Ursache der Deformierungen der Gelenke liegt in Erweichungsprozessen des nicht verknöcherten Knorpels. Die gesamten Befunde am Skeletsystem unterscheiden sich in nichts von der Athyreose.

Die *Hypophyse* ist vergrößert und zeigt histologisch breite Stränge von Hauptzellen, die in ihrem Aussehen an Schwangerschaftszellen erinnern und degenerative Zeichen ähnlich denen der Schilddrüse erkennen lassen. Das Bild gleicht auch hier dem bei Athyreose. Die *Thymusdrüse* bildet sich vorzeitig zurück. Die *Nebennieren* sind etwas klein, ebenso wie die *Nebenschilddrüse*, aber in ihrer histologischen Struktur normal. Der *Hoden* ist bei jugendlichen Kretins stark unterentwickelt, bleibt auf infantiler Stufe stehen und zeigt später Atrophie und Fibrose. Es kann bis zu einem gewissen Grad zu einer Spermatogenese kommen. Die männlichen Geschlechtsorgane zeigen ebenso wie die weiblichen eine Hypoplasie. Letztere ist aber bei Frauen nie so hochgradig wie beim Mann. Der *Eierstock* enthält normale Primordialfollikel. Eine gewisse Zahl von Eiern kommt in der Regel zur Reifung. Es besteht aber eine Neigung zur kleincystischen Degeneration.

Die Ursache der Schwerhörigkeit liegt in einer Verengerung der beiden knöchernen Fenster, in einer ungleichmäßigen Form und vergröberten Gestalt der Gehörknöchelchen mit zum Teil knöcherner Verbindung untereinander und einer Verdickung der Schleimhäute des Mittelohres. Es können aber auch jegliche Veränderungen vermißt werden, so daß die Ursache der Schwerhörigkeit sicher auch zum Teil in einer zentralen Störung gelegen sein muß.

Das Geburtsgewicht bleibt beim männlichen Kretin unter der Norm, beim weiblichen ist es normal. Makroskopisch sind die Änderungen geringgradig bis auf einen Hydrocephalus, der recht häufig ist. Histologisch finden sich die Zeichen einer Entwicklungshemmung, die in das letzte Drittel der Fetalzeit verlegt werden muß, in Kombination mit chronisch regressiven Störungen (LITMAR, HEDLER).

7. Therapie. Den Hauptanteil der Therapie des Kretinismus beansprucht die Prophylaxe. Die oben angedeuteten Zusammenhänge zwischen dem sozialen Milieu und den allgemeinen hygienischen Verhältnissen lassen zunächst die [illegible]

[illegible] waren die Ergebnisse all dieser Bemühungen letzten Endes unbefriedigend.

Die Jodprophylaxe ist heute der wichtigste Faktor im Kampf gegen Kropf und Kretinismus geworden. Wieweit man auch über die Jodmangeltheorie des Kropfes verschiedener Meinung sein kann, so sind doch rein praktisch gesehen die Erfolge der Jodzufuhr außerordentlich gut. Besonders wichtig ist der Befund von WEGELIN, daß die Schilddrüsen Neugeborener von Müttern, die während ihrer Schwangerschaft Jod genommen haben, ein histologisch normales Bild zeigen und ihrem Gewicht nach der Schilddrüse kropffreier Gegenden gleichen. Hieraus darf also geschlossen werden, daß die Jodbehandlung der Mutter sich günstig auf die Schilddrüse des Fetus auswirkt und [illegible] klung eingreift, an den wir den Be[illegible] WAGNER VON JAUREGG hat über [illegible] ach einer Jodprophylaxe während der [illegible] 5. Gravidität ein gesundes Kin[illegible] 60—120 γ, das ist etwa 1—2 γ [illegible] die Beobachtungen in der Schw[illegible] postnatale Jodzufuhr mit täglichen Jodgaben von 150—450 γ von Bedeutung. Über die Erfahrungen mit Jodkochsalz (5 mg pro Kilogramm) läßt sich noch kein abschließendes Urteil abgeben, doch steht nur so viel fest, daß durch das Vollsalz kein Schaden gestiftet wurde, wie es bei hohen Joddosen möglich war und auch tatsächlich geschehen ist.

Da der Kretinismus kein Erbleiden ist, erübrigt sich eigentlich die Forderung der Sterilisation. Es sei denn, daß man Halbkretine — Vollkretine sind sowieso nicht fortpflanzungsfähig — an der Erzeugung von Nachkommenschaft hindern will, da sie *nicht* in der Lage sind, ihre evtl. normalen Kinder richtig zu erziehen.

Die therapeutische Beeinflussung des bereits ausgebildeten Kretins ist schwierig. Erzieherische Maßnahmen ermöglichen im bescheidenen Rahmen aus den Kranken existenzfähige Menschen zu machen, doch bleiben die Erfolge immer sehr begrenzt. Auch die Beeinflussung der Kranken durch Schilddrüsentherapie ist nicht allzu aussichtsreich, da die einmal durch Entwicklungshemmung bereits intrauterin bedingte Störung *nicht mehr rückgängig* gemacht werden kann. Auch die früher vielfach versuchte Drüsenimplantation hat zu keinen Dauerresultaten geführt. In erster Linie kann man mit einer Rückbildung der myxödematösen Symptome rechnen. Ähnlich wie bei der Athyreose ist auch hier das Einsetzen einer möglichst *frühzeitigen Therapie zu fordern.* WAGNER VON JAUREGG hat als erster eine orale Schilddrüsenbehandlung des Kretinismus mit 0,3 bis 1,0 g durchgeführt. Er beobachtete einen Rückgang der myxödematösen Symptome und eine teilweise Aufhebung der Wachstumsstörung. *Bis zu einem gewissen Grad* fand sich auch eine Beeinflussung der allgemeinen Regsamkeit und Aktivität, doch ist die Wirkung mit derjenigen beim Myxödem sowohl in der Schnelligkeit des Wirkungseintrittes als auch die Nachhaltigkeit des Erfolges angeht nicht zu vergleichen. „Das Gesamtresultat auch der personalen Substitutionstherapie ist äußerst bescheiden" (DE QUERVAIN).

D. Therapie und Schilddrüsenhormon.

I. Allgemeine Richtlinien.

In der therapeutischen Anwendung von Schilddrüsensubstanz befinden wir uns auf einem bereits durch jahrzehntelange Erfahrung gesicherten Boden. Die Therapie stößt auf keinerlei Schwierigkeiten, wenn über die wichtigsten pharmakologischen Tatsachen, die hier noch einmal kurz zusammengefaßt werden sollen, Klarheit besteht.

Schilddrüsensubstanz ist oral gegeben voll wirksam, Thyroxin nicht infolge seiner schlechten Wasserlöslichkeit und Resorbierbarkeit. Die therapeutische Breite des reinen Thyroxins ist enger und die Verträglichkeit daher schlechter als die der Schilddrüsensubstanz. Die Wirkungen der Schilddrüsensubstanz und die des Thyroxins tritt nicht sofort ein, sondern erst nach Ablauf von 2—3 Tagen. Nach Absetzen der Medikation wirkt sie über Tage bis Wochen nach. Es ist ein Fall von Myxödem beobachtet worden, in dem nach einer einmaligen Thyroxininjektion der Grundumsatz anstieg und erst nach 50 Tagen wieder den Anfangswert erreichte. Diese Eigenschaft des Schilddrüsenhormons ist praktisch außerordentlich wichtig, da sie zeigt, daß nach Absetzen der Medikation noch mit einer sich mindestens über mehrere Tage erstreckenden Wirkung gerechnet werden muß. Die individuelle Empfindlichkeit gegenüber dem Thyroxin ist sehr verschieden, so daß sich allgemeine Regeln über die Dosierung schwer aufstellen lassen. Kinder vertragen relativ höhere Dosen als Erwachsene. Durch Schilddrüsenzufuhr wird die Schilddrüse des Versuchstieres stillgelegt und weist deutliche Zeichen einer Unterfunktion auf. Eine Aktivierung durch Thyroxin ist nicht möglich. Das stimmt auch mit der Tatsache überein, daß bei Überdosierungen beim Menschen die Basedow-Symptome meistens nach Absetzen der Medikation wieder völlig schwinden.

Aus diesen Erfahrungen ergeben sich für die Therapie ganz allgemein folgende Richtlinien:

1. Der Schilddrüsensubstanz ist im allgemeinen gegenüber dem Thyroxin der Vorzug zu geben, da sie bei oraler Verabfolgung vollwirksam und die therapeutische Breite größer ist.
2. Die Wirkung tritt erst nach einigen Tagen ein und hält auch nach Absetzen der Zufuhr über längere Zeit an. Es muß mit einer Kumulierung gerechnet werden.
3. Die Empfindlichkeit ist individuell sehr verschieden, so daß Vorschriften über die Höhe der Dosis schwer gegeben werden können.
4. Eine Überdosierung führt nur selten zu einer Aktivierung der Schilddrüse und ist daher unschädlich.

Die Frage der Antihormonbildung, die uns verschiedentlich beschäftigt hat, bedarf auch für die Schilddrüsenbehandlung einer Erörterung. BAUER und Mitarbeiter haben gezeigt, daß sich mit dem Blut von Thyreotoxikosen und von Kranken mit Myxödem, die längere Zeit mit Schilddrüsensubstanz behandelt waren, eine Komplementbindungsreaktion mit Thyroxin als Antigen auslösen läßt. In weiteren Untersuchungen wurde festgestellt, daß diese Reaktion nicht sehr spezifisch ist, da eine Gruppe weiterer Substanzen, die den Phenolring enthielten, auch als Antigen wirkte. Vom praktischen Gesichtspunkt aus kann gesagt werden, daß die Bildung von Antikörpern sicherlich nie so stark sein wird, daß sie eine weitere Medikation unwirksam macht. Es ist jedoch eine häufig beobachtete Tatsache, daß es bei langerdauernder Schilddrüsenmedikation mit der Zeit nötig wird, die Dosis zu erhöhen. Es ist durchaus möglich, daß diese verminderte Empfindlichkeit mit der Bildung derartiger Antikörper im Zusammenhang steht.

Außer Präparaten, die aus der schonend getrockneten Drüse bestehen, gibt es solche wie das Elityran und Novothyral, welche die organischen Jodver-

bindungen der Schilddrüse in gereinigter Form enthalten, und schließlich das *chemisch reine, synthetisch dargestellte* Thyroxin. Der parenteralen Verabfolgung ist nur bei Anwendung von Thyroxin der Vorzug zu geben. Alle Präparate sind biologisch geprüft und zum Teil standardisiert. Die biologische Prüfung bzw. Standardisierung muß heute unbedingt gefordert werden, denn gerade bei der starken individuellen *Empfindlichkeit gegenüber der Schilddrüsensubstanz* ist es unbedingt nötig, daß die in den Handel kommenden Präparate in ihrem Gehalt konstant sind. Einen internationalen Standard gibt es nicht.

Die angewandten Auswertungsmethoden erfahren im Schrifttum eine verschiedene

Tabelle 10. Schilddrüsenpräparate

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	angegebener Gehalt 1 Amp.	angegebener Gehalt 1 Stck.
	Hergestellt aus der Schilddrüse			
Inkretan	Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen	Tabletten	—	1 Tabl. = 2 mg organisch gebundenes Jod
Thyreoidea Dispert	Schilddrüsensubstanz nach dem KRAUSE-Verfahren verarbeitet	Tabletten	—	5 u. 10 E
Thyreoidin „MERCK"	Getrocknete Schilddrüsensubstanz	Tabletten	—	1 Tabl. = 0,2 Glandula Thyreoidea DAB. 6 MSE
Thyreoidin Vinces	Getrocknete Schilddrüsensubstanz	Tabletten	—	1 Tabl. = 0,2 Gland. Thyreoidea DAB. 6 MSE
Thyroxin Roche	Synthetisches Thyroxin	Ampullen u. Tabletten	2 mg	1 mg

II. Spezielle Richtlinien.

a) Die Hormonbehandlung der Hypothyreosen.

Es gibt keine medikamentöse Therapie, bei der Arzt und Patient gleichermaßen so schöne, eindeutige und absolut sichere Erfolge erleben wie bei der Schilddrüsenbehandlung des Myxödems. Eine andere Behandlungsmethode als diese erübrigt sich daher. Bei ausbleibendem Erfolg kann man mit Sicherheit sagen, daß keine Schilddrüsenminderfunktion vorgelegen hat.

Die Dosierung muß zu Beginn höher liegen als zu den späteren Zeiten der Behandlung. Es empfiehlt sich, *zunächst mit kleinen Dosen*, also etwa 1—2 mal täglich 0,1—0,15 g Schilddrüse zu beginnen. Der erste Erfolg, der sich nach einigen Tagen einstellt, ist neben einer subjektiven Besserung und psychischen

Umstimmung ein Gewichtsverlust. Wenn man gleichzeitig die Wasserausscheidung verfolgt, so kann man feststellen, daß dieser Gewichtsverlust überwiegend die Folge der Entwässerung ist. Es ist immer wieder überraschend, zu sehen, wie die Kranken durch die Behandlung aufleben und sich ändern (s. Abb. 47b). Nach 3—4 Wochen ist im allgemeinen eine Normalisierung zu erzielen. Das Gesicht erhält wieder seinen früheren Ausdruck, die Kranken werden lebhafter, reger und die frühere geistige Leistungsfähigkeit kehrt zurück. Die Haut wird wieder warm, feucht und besser durchblutet. Das gelbliche Kolorit schwindet. Die Pulsfrequenz steigt an, die Haare wachsen wieder, die Stuhlverstopfung ist behoben, kurz, es gibt kein Symptom des Myxödems des Erwachsenen, das unter der Therapie nicht voll rückbildungsfähig wäre. Die Dosis muß im einzelnen Fall erprobt und so eingestellt werden, daß sich eine langsame und kontinuierliche Besserung vollzieht. Ohne die subjektiven Symptome in ihrer Bedeutung unterschätzen zu wollen, gibt es doch für die Überwachung der Therapie keinen besseren Maßstab als die Messung des Grundumsatzes. Bei richtiger Dosierung soll der Grundumsatz langsam und stetig ansteigen. Rascher und plötzlicher Anstieg ist Zeichen einer Überdosierung. Für die Höhe des Grundumsatzes, der nachher durch die Dauertherapie erhalten werden soll, läßt sich keine Zahl angeben. Hier ist das subjektive Wohlbefinden ausschlaggebend. Man beobachtet, daß dies häufiger ein Optimum bei leicht erniedrigten als bei normalen bzw. leicht erhöhten Werten zeigt. Für die Dauerbehandlung sind naturgemäß kleinere Dosen erforderlich als für die Restitution. Diese Dosen müssen in jedem Falle erprobt werden und können dann, ohne Schädigungen zu befürchten, mit Kontrollen in $\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}$jährigen Abständen als Dauertherapie über Jahre hinaus verabfolgt werden. Bei Überdosierung stellen sich die bekannten Symptome wie Herzklopfen, Angstgefühl usw. ein. Sie schwinden bei Aussetzen der Therapie rasch. Besteht eine stärkere Empfindlichkeit gegenüber der Schilddrüsensubstanz, so empfiehlt es sich [illegible] zuschalten.

Obwohl die getrock[illegible] Präparate im allgemeinen den V[illegible]yroxin eine Bedeutung in der Behandlun[illegible]. Es hat gegenüber den Schilddrüsenpräparaten den Vorteil, daß es ganz exakt dosierbar ist. Es ist etwa 100mal so wirksam wie Schilddrüse. Nach SCHITTENHELM und EISLER, PLUMMER und BOOTHBY erhöhen 1 mg Thyroxin den Grundumsatz um 2,5%, 2 mg um 5% und 10 mg um 25%.

Für die Behandlung des kindlichen bzw. angeborenen Myxödems gelten dieselben Grundsätze. Das Kind verträgt relativ größere Dosen. So empfehlen SIEGERT, EPPINGER u. a. beim Säugling 0,1—0,2 g Thyreoidin, bei älteren Kindern 0,2—0,3 g. Thyroxin kann in Dosen von 0,2—0,4 mg verabfolgt werden (KENDALL).

NOBEL, KORNFELD und Mitarbeiter sind in der Dosierung allerdings vorsichtiger. Sie empfehlen die Darreichung von 0,01 mg Trockenschilddrüse pro Quadratzentimeter des Sitzhöhenquadrates (PIRQUET). Diese Dosis liegt unterhalb der eben angegebenen. Die Autoren benutzen das Präparat Thyreosan.

Die Erfolge der Therapie hängen von der möglichst frühzeitigen und möglichst konsequent durchgeführten Behandlung ab. Leider macht man aber immer wieder die Beobachtung, daß die Diagnose lange Zeit verkannt wird oder daß infolge Nachlässigkeit der Patienten bzw. der Eltern nach anfänglich zureichender Therapie später jahrelange Pausen eingeschaltet werden. Bei rechtzeitig einsetzender und konsequent durchgeführter Behandlung sind die Erfolge erstaunlich (s. Abb. 55a—c) und es ist möglich, sowohl die Wachstumsstörungen als auch die geistigen Defekte weitgehend zu beeinflussen. Die Bildung der Knochen

l… l …

I
r
fu
du … pädagogische Maßnahmen unterstützt werden, durch die es gelingt, die Kinder berufsfähig zu machen. Die Dosierung der Schilddrüsenpräparate muß in diesen Fällen vorsichtig erprobt werden. Es empfiehlt sich, mit sehr kleinen Dosen anzufangen und diese dann, wenn sie gut vertragen werden, langsam zu steigern. Ist nach 14 Tagen ein Erfolg nicht vorhanden, so kann die Therapie abgebrochen werden, da dann ein Erfolg nicht mehr zu erwarten ist.

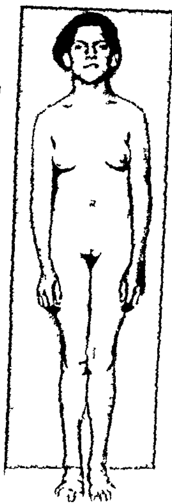
… u e Schilddrüsentherapie



a



b



A b … a … d a

Die inkompletten Formen des Myxödems sind ebenfalls ein dankbares Objekt der Schilddrüsenbehandlung. Auf die Schwierigkeiten der Diagnose wurde bereits in dem voraufgehenden hingewiesen. Da die Schilddrüsentherapie in der Hand des Kundigen keine Gefahren in sich birgt, ist es gerechtfertigt, bei jedem verdächtigen Fall einen Versuch zu unternehmen. Die weitgehend verbreitete Scheu der Ärzte vor einer Schilddrüsenbehandlung geht auf die Zeiten zurück, in denen infolge ungleicher Präparate und mangelnder Erfahrung Überdosierungen sehr viel häufiger und leichter möglich waren als heute.

b) Die Hormonbehandlung bei anderen Erkrankungen

Am häufigsten finden Schilddrüsenpräparate in der Behandlung der *Fettsucht* Anwendung. Hier gilt als allgemein anerkannte Regel, daß nur solche Fettsüchtigen zu behandeln sind, bei denen die Ursache zum mindesten partiell in einer innersekretorischen Störung liegt und bei denen die rein diätetische Behandlung nicht zum Ziel führt. Neben der medikamentösen Therapie soll auf die diätetische nie verzichtet werden. Für diese spezielle Indikation finden sich einige Präparate im Handel, die neben Schilddrüse noch andere Hormondrüsen enthalten (Inkretan, Lipolysin u. a.). Diesen Kombinationen liegt der Gedanke zugrunde, daß die inkretorisch bedingte Fettsucht nicht nur auf einer Minderfunktion der Schilddrüse beruht, sondern daß die übrigen endokrinen Drüsen, insbesondere Hypophyse und Keimdrüsen häufig mitbeteiligt sind. Die Kombination mit Hypophysenvorderlappen ist sicherlich sinnvoll, da der Hypophysenvorderlappen in der Regulation des Fettstoffwechsels eine wichtige Rolle spielt. Wir kennen eine Reihe von speziellen Fettsuchtformen, die hypophysär bedingt sind. Außerdem finden sich viele Fettsüchtige mit einer herabgesetzten spez.-dyn. Wirkung, und diese wird speziell durch Hypophysenvorderlappensubstanz gesteigert. Der Kombination mit Keimdrüsensubstanz liegt die Tatsache zugrunde, daß sich bei Keimdrüsenausfällen häufig eine Fettsucht entwickelt. Die Frage, ob diese Fettsucht unmittelbar die Folge eines Ausfalls der Keimdrüsenhormone ist oder erst Folge einer sekundären Störung von Hypophyse und Schilddrüse, ist allerdings noch offen.

Bezüglich der Dosierung der Schilddrüsenpräparate bei Fettsucht gilt das oben Gesagte. Man beginnt immer mit kleinen Dosen und erprobt vorsichtig die individuelle Empfindlichkeit. Steht ein Stoffwechselapparat zur Verfügung, so kann man die Dosierung nach der Grundumsatzerhöhung einstellen. Wichtiger sind allerdings die subjektiven Empfindungen. Gerade Fettsüchtige reagieren sehr leicht mit Herzklopfen, Tachykardie, Angstzuständen, Schwitzen und Schlaflosigkeit. Das erste Auftreten solcher Symptome soll nicht gleich die Veranlassung sein, die Therapie abzubrechen, da sie häufig nach wenigen Tagen schwinden. Eine geringe Steigerung der Pulsfrequenz kann mit in Kauf genommen werden. Es gibt jedoch Fälle, in denen die Therapie an dem vorzeitigen Auftreten dieser Nebenerscheinungen scheitert.

Der erste Erfolg der Therapie ist selten vor 1 Woche, häufig erst nach 14 Tagen zu bemerken. Die optimale Dosis muß erprobt werden. Sie liegt dicht unterhalb der eben toxisch wirkenden. Eine Steigerung über das Optimum hat keine stärkere Gewichtsabnahme zur Folge (v. NOORDEN). Als optimale Dosis kann man diejenige Menge ansprechen, die einen Gewichtsverlust von etwa 1 kg pro Woche herbeiführt. Daraus erhellt, daß die Behandlung sich immer über einige Monate erstrecken wird. Behandlungspausen von einigen Tagen sind erforderlich.

Schilddrüsenpräparate werden nach den Befunden von EPPINGER des weiteren empfohlen für die *Entwässerungstherapie*, insbesondere bei Myxödematösen. Der diuretische Effekt des Thyroxins ist bei *Nephrosen* sehr deutlich vorhanden. Thyroxin bewirkt eine Entquellung der Gewebskolloide. Kranke mit Nephrose vertragen meist recht hohe Dosen (0,8 g Thyreoidin) und sprechen gelegentlich gut auf diese Therapie an (MCCLENDON, J. H. MÜLLER u. a.). Doch erlebt man auch, wie ich aus eigenen Erfahrungen weiß, sehr viele Versager. Ein sicher und zuverlässig wirkendes Diuretikum ist Thyroxin bei Nephrosen nicht. Ein Versuch ist jedoch in allen Fällen gerechtfertigt.

In der chirurgischen Literatur finden sich noch eine Reihe von Indikationen für die Schilddrüsenbehandlung, so die *Vorbeugung gegenüber Thrombosen*, die

Die Epithelkörperchen und ihre Krankheiten.

A. Anatomie.

Die Epithelkörperchen sind von leicht gelblicher Farbe und von einer flachen, ovalen, etwa einer Linse ähnelnden Form Lage, Größe und Form wechseln Beim Menschen finden sich in der Mehrzahl der Fälle 4 Epithelkörperchen die wir nach ihrer Lage in 2 obere und 2 untere einteilen Die oberen finden sich von der Schilddrüse durch die

in der Nähe des Recurrens in g

Arteria thyreoidea caudalis dicl

am unteren Rand der Schilddrüsenseitenlappen der Schilddrüsenkapsel unmittelbar aufliegend etwa in Höhe der Eintrittsstelle der Arteria thyreoidea caudalis

Die Lage

Epithelko

wachsen und auch sehr weit voneinander getrennt sein Im perikardialen

ist schwierig da nur durch sehr sorgfältige Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, daß keine Epithelkörperchen übersehen werden Beim Menschen finden sich am häufigsten 4, die übrigen Zahlenangaben schwanken zwischen 8 und 2 Ebenso variieren Größe und Gewicht der Organe Sie sind die kleinsten Organe unseres Körpers, ihr Gewicht liegt zwischen 20 und 40 mg

Die *Gefäßversorgung* der Epithelkörperchen erfolgt durch die Arteria thyreoidea caudalis In seltenen Fällen erhalten die oberen Epithelkörperchen Seitenäste von der Arteria thyreoidea cranialis Mit den Gefäßen treten Nerven in das Drüseninnere ein die sich entsprechend den Gefäßen aufteilen Der Gefäßreichtum im Inneren der Organe ist wie bei allen endokrinen Drüsen groß, und die Beziehungen zwischen den Capillaren und den Zellen sind sehr eng Neben den *Gefäßen verlaufen auch Lymphbahnen Die Nerven entstammen dem* Plexus p thyreoideus (Sympathicus fasern) helkörperchen ab Marklose Fasern e

Histologisch sind die Epithelkörperchen „vascularisierte epitheliale Organe einfachster Bauart" (COHN) Der Aufbau variiert Man unterscheidet 3 Formen,

Sogar an demselben Epithelkörperchen kommen die genannten Strukturverschiedenheiten nebeneinander vor

Histologisch unterscheiden wir 2 Zellarten Die *Hauptzellen* und die *oxyphilen Zellen* Die Hauptzellen sind Zellen mit kleinem Kern, deren Protoplasma sich kaum färbt, die aber eine gut färbbare ektoplasmatische Randschicht haben und sich daher gut voneinander absetzen Neben diesen „wasserhellen" Hauptzellen findet sich noch eine 2 Gruppe, die in ihrem Protoplasma eine feine Granulierung erkennen läßt Die sehr viel spärlicher vorhandenen oxyphilen

oder auch WELSH Zellen sind größer als die Hauptzellen haben einen kleinen zentralen Kern und ein grobkorniges sich mit Eosin gut farbendes Protoplasma Im Alter nehmen diese Zellen zu Eine Reihe von Autoren sehen diese Zellen als Degenerationsformen der Hauptzellen an Mit zunehmendem Alter finden sich in den Hauptzellen Lipoide und Glykogen Außerdem beobachtet man Kolloid das zum Teil intra , zum Teil extracellular gelegen ist uber dessen Bedeutung noch keine Klarheit besteht Eine Reihe von Autoren sehen es abnlich

mit Sicherheit entscheiden Die Beobachtung daß bei den Adenomen die der Ostitis fibrosa generalisata zugrunde liegen in der Mehrzahl der Falle die Hauptzellen die Adenombildner sind laßt vermuten daß diese auch die Produzenten des Parathormons sind

B. Physiologie.

Das Nebenschilddrusenhormon ist seiner chemischen Natur nach noch nicht bekannt doch
Funktion und
Parathormon g
liche amorphe
eine Reihe vor

des Phosphorgehal
Ca und l g ht z
im Blut eine Tetar

I Wirkungen des Parathormons.

Die Injektion des Parathormons fuhrt bei den meisten Versuchstieren wie beim Menschen zu einem langsam einsetzenden Anstieg des Kalkgehaltes des Blutes der nach 6—10 Stunden sein Maximum erreicht und nach etwa 24 Stunden

Die Epithelkörperchen und ihre Krankheiten

A. Anatomie.

Die Epithelkörperchen sind von leicht gelblicher Farbe und von einer flach ovalen, etwa einer Linse ähnelnden Form. Lage, Größe und Form wechse Beim Menschen finden sich in der Mehrzahl der Fälle 4 Epithelkörperchen, wir nach ihrer Lage in 2 obere und 2 untere einteilen. Die oberen finden s von der Schilddrüse durch die Schilddrüsenkapsel und Bindegewebe getren

wachsen und auch sehr weit voneinander getrennt sein. Im perikardial

ist schwierig, da nur durch sehr sorgfältige Untersuchungen ausgeschlosse werden kann, daß keine Epithelkörperchen übersehen werden. Beim Mensche finden sich am häufigsten 4, die übrigen Zahlenangaben schwanken zwische 8 und 2. Ebenso variieren Größe und Gewicht der Organe. Sie sind die kleinst Organe unseres Körpers, ihr Gewicht liegt zwischen 20 und 40 mg.

Die *Gefäßversorgung* der Epithelkörperchen erfolgt durch die Arteria thyreo dea caudalis. In seltenen Fällen erhalten die oberen Epithelkörperchen Seiten äste von der Arteria thyreoidea cranialis. Mit den Gefäßen treten Nerven i das Drüseninnere ein, die sich entsprechend den Gefäßen aufteilen. Der Gefäß reichtum im Inneren der Organe ist wie bei allen endokrinen Drüsen groß un die Beziehungen zwischen den Capillaren und den Zellen sind sehr eng. Nebe den Gefäßen verlaufen auch Lymphbahnen. Die Nerven entstammen den Plexus pharyngeus (Vagusfasern) und dem Plexus thyreoideus (Sympathicus fasern). Auch der Recurrens gibt Fasern an die Epithelkörperchen ab. Marklos Fasern enden unmittelbar an den Epithelzellen.

Histologisch sind die Epithelkörperchen vascularisierte epitheliale Organe einfachster Bauart (COHN). Der Aufbau variiert. Man unterscheidet 3 Formen einer ... nen lobulären Bau Der ... idegewebe und ent spricht ... Bindegewebe das die Zellen zu einzelnen Strängen und Zellnestern unterteilt. Es ist die gewöhnlichste Form. Bei dem lobulären Bau besteht eine typische Läppcheneinteilung. Im ... Die Epithelkörper ... fferenzen aufweisen ... nnten Strukturver schiedenheiten nebeneinander vor.

Histologisch unterscheiden wir 2 Zellarten. Die *Hauptzellen* und die *oxy philen Zellen* ...
sich kaum fär...
haben und sie...
Hauptzellen findet sich noch eine ...
feine Granulierung erkennen läßt. Die sehr viel spärlicher vorhandenen oxyphilen

oder auch WELSH Zellen sind großer als die Hauptzellen, haben einen kleinen zentralen Kern und ein grobkorniges, sich mit Eosin gut farbendes Protoplasma Im Alter nehmen diese Zellen zu Eine Reihe von Autoren sehen diese Zellen als Degenerationsformen der Hauptzellen an Mit zunehmendem Alter finden sich in den Hauptzellen Lipoide und Glykogen Außerdem beobachtet man Kolloid, das zum Teil intra , zum Teil extracellular gelegen ist, über dessen Bedeutung noch keine Klarheit besteht Eine Reihe von Autoren sehen es, ahnlich wie in anderen Inkretdrusen als den Hormontrager an Der GOLGI Apparat findet sich am apicalen Zellpol und ist gegen die benachbarten Zellen gerichtet, woraus zu schließen wäre, daß die Sekretion in die Zellspaltraume erfolgt

Welche der beiden Zellarten der *Hormonproduzent* ist, laßt sich noch nicht mit Sicherheit entscheiden Die Beobachtung daß bei den Adenomen, die der Ostitis fibrosa generalisata zugrunde liegen, in der Mehrzahl der Falle die Hauptzellen die Adenombildner sind, laßt vermuten daß diese auch die Produzenten des Parathormons sind

B. Physiologie.

Das Nebenschilddrusenhormon ist seiner chemischen Natur nach noch nicht bekannt, doch hat COLLIP es so weit gereinigt, daß wir uber seine physiologische

itiert sind Das

eine wasserlos

wird und auch

I. Wirkungen des Parathormons.

Die Injektion des Parathormons fuhrt bei den meisten Versuchstieren wie beim Menschen zu einem langsam einsetzenden Anstieg des Kalkgehaltes des Blutes, der nach 6—20 Stunden sein Maximum erreicht und nach etwa 24 Stunden

sekundäres Phänomen betrachtet. Eine latente Tetanie läßt sich durch Fleischkost zur Ausbildung bringen, durch fleischfreie Diät und Milch in ihrem Auftreten verhindern. Am sichersten gelingt es, die experimentelle Tetanie durch Zufuhr des Parathormons bzw. durch ständige Kalkgaben zu heilen.

Die *tetanischen Krämpfe* sind, wie zahlreiche darauf gerichtete Untersuchungen erkennen lassen, rein peripherer Natur. Die erhöhte Empfindlichkeit tetanischer Tiere für Adrenalin spricht für eine vermehrte Erregbarkeit des Sympathicus. Im Krampf ist die Motilität des Magens und Darmes völlig aufgehoben. Eine Azidose wird nur im Krampf beobachtet, während in den krampffreien Perioden das Kohlensäurebindungsvermögen und der Bicarbonatgehalt des Blutes normal sind. Die erhöhten Temperaturen, die nur während der Krampfperioden auftreten, sind Folge der cerebralen Erregbarkeitssteigerung.

III. Die Funktionen des Parathormons.

Auf Grund dieser hier kurz aufgezählten Beobachtungen bei Hyper- und Hypofunktion der Nebenschilddrüse kommen wir heute zu folgender Auffassung der Funktionen dieser Organe. Die Hauptfunktion ist zweifellos die Regulierung des Blutkalk- und Phosphorgehaltes. Auf welchem Wege das Parathormon diese Regulierung bewirkt, läßt sich noch nicht entscheiden. Sehr wahrscheinlich spielt ein Angriffspunkt unmittelbar in den Hauptkalkspeichern unseres Körpers, dem Skeletsystem, eine wesentliche Rolle. Amerikanische Autoren (COLLIP und Mitarbeiter) konnten zeigen, daß die Osteoclasten nach Hormon behand[illegible] der Beeinflussung dieser Zellen [illegible] teoclastenvermehrung führt z[illegible] während aus anderen Depots [illegible] Gegenteil der Kalkgehalt des Gewebes sehr stark ansteigt. Nach längeren Hormongaben treten neben den Osteoclasten auch Osteoblasten auf, und gleichzeitig sinkt der Blutkalkgehalt ab. Die übrigen Störungen, die bei experimenteller Hyper- und Hypofunktion zur Beobachtung kommen, sind ganz überwiegend, wenn nicht ausschließlich, nur die Folge dieser Ca-Mobilisierung. Es ist weiter wahrscheinlich, daß das Parathormon noch einen Angriffspunkt an den Nieren hat. [illegible] Symptom bei Parathormongaben beobachtet man eine verm[illegible] bleibt dieses Symptom [illegible] in der Hyperfunktion [illegible] nur zum Teil die Fol[illegible] Kalkkonkrementen ist, würden im Sinne einer direkten Beeinf[illegible] tätigkeit sprechen.

Diese bereits oben zitierten Befunde ALBRIGHTs lasse[illegible] Weise miteinander verbinden. Die Aufrechterhaltung eines [illegible] gehaltes des Blutes ist die Hauptaufgabe des Parathorm[illegible] rund der Ca-Ionen bewirkt eine Hormonausschüttung. Di[illegible] ausscheidung durch die Nieren zur Folge. Dadurch wird [illegible] des Calciumphosphates unterschritten und es kommt zu [illegible] Ca-Ionen aus dem Knochen.

KAHLAU hat auf Grund pathologisch-anatomische[illegible] oben dargelegte Auffassung in Frage gestellt. Seine Ge[illegible] folgerungen sind so zwingend, daß man sich ihnen [illegible] und sie hier doch Erwähnung verdienen. Bei den sog. [illegible] erkrankungen — Rachitis, Osteomalacie und Osteopor[illegible] Regelmäßigkeit Vergrößerungen der Epithelkörper

vorwiegend um aus Hauptzellen bestehende Wucherungsherde Diese Veränderungen sind rein reaktiver Natur und werden als Ausdruck einer besonderen Bean-

ein der menschlichen Erkrankung durchaus ähnliches Krankheitsbild auszulösen, lag es nahe diese Erkrankung beim Menschen auf eine übermäßige Hormonproduktion zurückzuführen In dem einen Falle ist die Epithelkörperchen hyperplasie also verbunden mit reparativen Vorgängen am Knochen, in dem anderen mit destruktiven KAHLAU schließt aus der ersten Beobachtung, daß es eine Funktion des Hormons der Epithelkörperchen sein muß, osteoides Gewebe zu verkalken Diese Forderung von Verkalkungsvorgängen sieht man auch bei

Eine andere Eigenschaft des Hormons muß es sein, den Blutkalkspiegel zu regulieren diese Bedingung erfüllt das COLLIPsche Hormon

IV. Regulationen der Inkretabgabe.

Eine *nervöse Versorgung* der Nebenschilddrüse mit Sympathicus und Parasympathicusfasern ist vorhanden Welche Rolle diese vegetative Steuerung spielt, wissen wir nicht Es ist nur ein Analogieschluß, der aber zweifellos eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat, wenn wir annehmen, daß ebenso wie die übrigen endokrinen Drüsen auch die Epithelkörperchen in ihrer Tätigkeit vegetativ gesteuert werden

Wir kennen noch eine Reihe von *reaktiven Veränderungen* der Nebenschilddrüsen bei Störungen des Kalkhaushaltes So führt Hunger oder ständiger Kalkentzug ebenso wie eine Vitamin D Avitaminose zu einer Hypertrophie der Epithelkörperchen, von der wir allerdings nicht wissen, ob sie der morphologische Ausdruck einer Hyperfunktion ist

Von den Wechselwirkungen zu den übrigen innersekretorischen Drüsen sei auf das parathyreotrope Hormon der Hypophyse hingewiesen dessen Existenz noch nicht als sicher erwiesen, aber als wahrscheinlich gilt (Hypophyse s S 30) Adrenalin löst bei parathyreopriven Hunden sehr leicht eine Tetanie aus Insulin wirkt in demselben Sinne Letztere Wirkung wird auf die Mobilisierung des Adrenalins durch Insulin zurückgeführt Für Beziehungen zu den Keimdrüsen sprechen der erniedrigte Kalkgehalt und die Tetaniebereitschaft in der Gravidität In der Schwangerschaft soll in dem Blut vermehrt Parathormon vorhanden sein

V. Beziehungen zwischen Parathormon und Vitamin D.

Besonderes Interesse beanspruchen die Beziehungen zwischen Vitamin D und den Epithelkörperchen Durch Vitamin D Überdosierung läßt sich beim Hund ein Krankheitsbild erzeugen, das in vielen Zügen dem nach Überdosierung mit Parathormon gleicht Tetanie und Rachitis kommen beim Kind häufig gemeinsam vor Unsere Kenntnisse über die Wirkungen des bestrahlten Ergosterins wurde durch die Arbeiten von HOLTZ wesentlich gefördert dem es gelang in dem antitetanischen Präparat 10 (A.T 10) die auf den Kalkstoffwechsel wirksame Substanz des bestrahlten Ergosterins das Dihydrotachysterin abzutrennen

sekundares Phanomen betrachtet Eine latente Tetanie laßt sich durch Fleisch kost zur Ausbildung bringen, durch fleischfreie Diat und Milch in ihrem Auf treten verhindern Am sichersten gelingt es, die experimentelle Tetanie durch Zufuhr des Parathormons bzw durch standige Kalkgaben zu heilen

das Kohlensaurebindungsvermogen und der Bicarbonatgehalt des Blutes normal sind Die erhohten Temperaturen, die nur wahrend der Krampfperioden auf treten, sind Folge der cerebralen Erregbarkeitssteigerung

III. Die Funktionen des Parathormons.

Auf Grund dieser hier kurz aufgezählten Beobachtungen bei Hyper und [illegible] kommen wir heute zu folgender Auffassung

diese Regulierung bewirkt, laßt
lich spielt ein Angriffspunkt unmittelbar in den Hauptkalkspeichern unseres Korpers, dem Skeletsystem, eine wesentliche Rolle Amerikanische Autoren (COLLIP und Mitarbeiter) konnten zeigen, daß die Osteoclasten nach Hormon
r Beeinflussung dieser
steoclastenvermehrung
wahrend aus anderen
i Gegenteil der Kalk
gehalt des Gewebes sehr stark ansteigt Nach längeren Hormongaben treten neben den Osteoclasten auch Osteoblasten auf, und gleichzeitig sinkt der Blut kalkgehalt ab Die ubrigen Storungen, die bei experimenteller Hyper und
rend wenn nicht
r wahrscheinlich,
at Als fruhestes
Symptom [illegible] e vermehrte Phosphor ausscheidur [illegible] mptom aus Auch die vermehrte [illegible] nktion und die Anurie auf der Hol [illegible] Folge der Bildung von Kalkkonkrementen ist wurden im Sinne einer direkten Beeinflussung der Nieren tatigkeit sprechen

Diese bereits oben zitierten Befunde ALBRIGHTs lassen sich auf folgende Weise miteinander verbinden Die Aufrechterhaltung eines konstanten Ca Ionen gehaltes des Blutes ist die Hauptaufgabe des Parathormons Eine Verminde rung der Ca Ionen bewirkt eine Hormonausschuttung Diese hat eine Phosphat ausscheidung durch die Nieren zur Folge Dadurch wird das Löslichkeitsprodukt des Calciumphosphates unterschritten und es kommt zu einer Mobilisation von Ca Ionen aus dem Knochen

KAHLAU hat auf Grund pathologisch anatomischer Beobachtungen diese eben dargelegte Auffassung in Frage gestellt Seine Gedankengange und Schluß folgerungen sind so zwingend daß man sich ihnen nicht verschließen kann
[illegible] Knochen

Regelmaßigkeit Vergroberungen der [illegible]

vorwiegend um aus Hauptzellen bestehende Wucherungsherde Diese Veranderun-

ein der menschlichen Erkrankung durchaus ahnliches Krankheitsbild auszulosen lag es nahe, diese Erkrankung beim Menschen auf eine ubermaßige Hormonproduktion zuruckzufuhren In dem einen Falle ist die Epithelkorperchenhyperplasie also verbunden mit reparativen Vorgangen am Knochen, in dem anderen mit destruktiven KAHLAU schließt aus der ersten Beobachtung daß es eine Funktion des Hormons der Epithelkorperchen sein muß, osteoides Gewebe zu verkalken Diese Forderung von Verkalkungsvorgangen sieht man auch bei der Ostitis fibrosa generalisata besonders eindrucksvoll in den seltenen Fallen, in denen

im Vorde

Folglich

außer de

Eine andere Eigenschaft des Hormons muß es sein den Blutkalkspiegel zu regulieren diese Bedingung erfullt das COLLIPsche Hormon

IV. Regulationen der Inkretabgabe.

Eine *nervose Versorgung* der Nebenschilddruse mit Sympathicus und Parasympathicusfasern ist vorhanden Welche Rolle diese vegetative Steuerung spielt wissen wir nicht Es ist nur ein Analogieschluß der aber zweifellos eine gewisse Wahrscheinlichkeit fur sich hat wenn wir annehmen daß *ebenso* wie die ubrigen *endokrinen Drusen* auch die Epithelkorperchen in ihrer Tatigkeit vegetativ gesteuert werden

Wir kennen noch eine Reihe von *reaktiven Veranderungen* der Nebenschilddrusen bei Storungen des Kalkhaushaltes So fuhrt Hunger oder *standiger Kalkentzug* ebenso wie eine Vitamin D Avitaminose zu einer Hypertrophie der Epithelkorperchen von der wir allerdings nicht wissen ob sie der morphologische Ausdruck einer Hyperfunktion ist

Von den *Wechselwirkungen zu den ubrigen innersekretorischen Drusen* sei auf das parathyreotrope Hormon der Hypophyse hingewiesen dessen Existenz noch nicht als sicher erwiesen aber als wahrscheinlich gilt (Hypophyse s S 30) Adrenalin lost bei parathyreopriven Hunden sehr leicht eine Tetanie aus Insulin wirkt in demselben Sinne Letztere Wirkung wird auf die Mobilisierung des Adrenalins durch Insulin zuruckgefuhrt Fur Beziehungen zu den Keimdrusen sprechen der erniedrigte Kalkgehalt und die Tetaniebereitschaft in der Graviditat In der Schwangerschaft soll in dem Blut vermehrt Parathormon vorhanden sein

V. Beziehungen zwischen Parathormon und Vitamin D.

Besonderes Interesse beanspruchen die Beziehungen zwischen Vitamin D und den Epithelkorperchen Durch Vitamin D Überdosierung laßt sich beim Hund ein Krankheitsbild erzeugen das in vielen Zugen dem nach Überdosierung mit Parathormon gleicht Tetanie und Rachitis kommen beim Kind haufig gemeinsam vor Unsere Kenntnisse uber die Wirkungen des bestrahlten Ergosterins wurde durch die Arbeiten von HOLTZ wesentlich gefordert dem es gelang in dem *antitetanischen Praparat 10* (A T 10) die auf den Kalkstoffwechsel wirksame Substanz des bestrahlten Ergosterins das Dihydrotachysterin abzutrennen

sekundäres Phänomen betrachtet Eine latente Tetanie läßt sich durch Fleischkost zur Ausbildung bringen durch fleischfreie Diät und Milch in ihrem Auftreten verhindern Am sichersten gelingt es, die experimentelle Tetanie durch Zufuhr des Parathormons bzw durch ständige Kalkgaben zu heilen

Im Krampf ist die Motilität des Magens und Darmes völlig aufgehoben Eine Azidose wird nur im Krampf beobachtet, während in den krampffreien Perioden *das Kohlensäurebindungsvermögen und der Bicarbonatgehalt* des Blutes normal sind Die erhöhten Temperaturen, die nur während der Krampfperioden auftreten, sind Folge der cerebralen Erregbarkeitssteigerung

III. Die Funktionen des Parathormons.

Auf Grund dieser hier kurz aufgezählten Beobachtungen bei Hyper und … wir heute zu *folgender Auffassung* … *ktion ist zweifellos die Regulierung* … welchem Wege das Parathormon diese Regulierung bewirkt, läßt sich noch nicht entscheiden Sehr wahrscheinlich spielt ein Angriffspunkt unmittelbar in den Hauptkalkspeichern unseres Körpers dem Skeletsystem, eine wesentliche Rolle Amerikanische Autoren (Collip und Mitarbeiter) konnten zeigen, daß die Osteoclasten nach Hormon … in der Beeinflussung dieser … ie Osteoclastenvermehrung … hen, während aus anderen Depots der Kalk nicht ausgeschwemmt wird, sondern im Gegenteil der Kalk*gehalt des Gewebes sehr stark ansteigt Nach längeren Hormongaben treten* neben den Osteoclasten auch Osteoblasten auf, und gleichzeitig sinkt der Blutkalkgehalt ab Die übrigen Störungen, die bei experimenteller Hyper und … wenn nicht … ahrscheinlich, … Als frühestes Symptom bei Parathormongaben beobachtet man eine vermehrte Phosphorausscheidung Bei geschädigter Niere bleibt dieses Symptom aus Auch die vermehrte Harnausscheidung im Beginn der Hyperfunktion und die Anurie auf der Höhe des Vergiftungsbildes die nur zum Teil die Folge der Bildung von Kalkkonkrementen ist, würden im Sinne einer direkten Beeinflussung der Nierentätigkeit sprechen

Diese bereits oben zitierten Befunde Albrigths *lassen sich* auf folgende Weise miteinander verbinden Die Aufrechterhaltung eines konstanten Ca Ionen … des Parathormons Eine Verminde… sschuttung Diese hat eine Phosphat… Dadurch wird das Löslichkeitsprodukt … es kommt zu einer Mobilisation von Ca Ionen aus dem Knochen

Kahlau hat auf Grund pathologisch anatomischer Beobachtungen diese eben dargelegte Auffassung in Frage gestellt Seine Gedankengänge und Schlußfolgerungen sind so zwingend, daß man sich ihnen nicht verschließen kann und sie hier doch Erwähnung verdienen Bei den sog osteomalacischen Knochenerkrankungen — Rachitis, Osteomalacie und Osteoporose — findet man mit großer Regelmäßigkeit Vergrößerungen der Epithelkörperchen *Es handelt sich* dabei

vorwiegend um aus Hauptzellen bestehende Wucherungsherde Diese Veränderungen sind rein reaktiver Natur und werden als Ausdruck einer besonderen Beanspruchung gedeutet Bei der Ostitis fibrosa generalisata, die später noch ausführlich besprochen wird, sind Vergrößerungen der Epithelkörperchen *ebenfalls ein* ganz konstanter *Befund* Da es durch Parathormonbehandlung gelang, beim Tier *ein der menschlichen Erkrankung durchaus* ähnliches Krankheitsbild auszulösen, lag es nahe, diese Erkrankung beim Menschen auf eine übermäßige Hormonproduktion zurückzuführen In dem einen Falle ist die Epithelkörperchenhyperplasie also verbunden mit reparativen Vorgängen am Knochen, in dem

in denen Knochenveränderungen vermißt werden und Gewebsverkalkungen ganz im Vordergrund stehen Diese Eigenschaft zeigt das COLLIPsche Hormon nicht Folglich ist es entweder gar nicht das Epithelkörperchenhormon oder es gibt außer dem COLLIPschen noch ein anderes Hormon in den Epithelkörperchen *Eine andere Eigenschaft des* Hormons muß es sein, den Blutkalkspiegel zu regulieren, diese Bedingung erfüllt das COLLIPsche Hormon

IV. Regulationen der Inkretabgabe.

Eine *nervöse Versorgung* der Nebenschilddrüse mit Sympathicus und Parasympathicusfasern ist vorhanden *Welche Rolle diese vegetative Steuerung* spielt wissen wir nicht Es ist nur ein Analogieschluß, der aber zweifellos eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat, wenn wir annehmen, daß ebenso wie die übrigen endokrinen Drüsen auch die Epithelkörperchen in ihrer Tätigkeit vegetativ gesteuert werden

Wir kennen noch eine Reihe von *reaktiven Veränderungen* der Nebenschilddrüsen bei Störungen des Kalkhaushaltes So führt Hunger oder ständiger

Von den *Wechselwirkungen zu den übrigen innersekretorischen Drüsen* sei auf das parathyreotrope Hormon der Hypophyse hingewiesen, dessen Existenz noch *nicht als sicher erwiesen* aber als wahrscheinlich gilt (Hypophyse s. S 30)

V. Beziehungen zwischen Parathormon und Vitamin D.

Besonderes Interesse beanspruchen die Beziehungen *zwischen* Vitamin D und den Epithelkörperchen Durch Vitamin D Überdosierung läßt sich beim Hund ein Krankheitsbild erzeugen das in vielen Zügen dem nach *Überdosierung* mit Parathormon gleicht Tetanie und Rachitis *kommen beim Kind häufig*

Histologisch sieht man in beginnenden Fällen (s THÜER) ein fibröses sehr gefäß- und zellreiches Mark mit reichlich Osteocysten In den spongiösen Knochen findet sich eine starke
ristisch ist eine Verdo
Septensystem mit verc
lichen Zeichen der lacunären Resorption SCHMORL und PICK haben diesen Vorgang den auch v RECKLINGHAUSEN schon erkannte als „dissezierende Resorption" bezeichnet (s Abb 60) Es ist der für die RECKLINGHAUSENsche Krankheit charakteristische Befund Der Inhalt der Knochencysten besteht histologisch aus Bindegewebe zahlreichen Gefäßen und Riesenzellen

An den Epithelkörperchen finden sich Tumoren bis



Abb 61 Hauptzellenadenom des linken unteren Epithelkörperchens (Nach THÜER)

der Fälle die wasserhellen Hauptzellen Es sind aber auch Adenome aus oxyphilen Zellen beschrieben worden

d) Ätiologie und Pathogenese

Über die Ursachen der Erkrankung ist noch nichts bekannt Es scheint so als ob die nordischen Länder bevorzugt sind Das läßt an Einflüsse der Belichtung denken für die auch andere Anhaltspunkte bestehen Auch Infektionen oder die sonst bei endokrinen Erkrankungen so häufigen Beziehungen zu den Umstellungen im Geschlechtsleben scheinen keinen Einfluß auszuüben wenn man von der Häufung der Erkrankung zwischen dem 30—50 Lebensjahr und einem Einfluß der Gravidität für den einige Einzelbeobachtungen sprechen absieht *Im ganzen ist jetzt* dreimal ein familiäres Vorkommen beschrieben worden (SIEVRE MANDL-HOFFMANN) das immerhin an eine konstitutionelle Disposition bei der an sich so seltenen Krankheit denken läßt

Der *Zusammenhang der O titis fibrosa generalisata mit Epithelkörperchentumoren* ist heute allgemein anerkannt Er findet in folgenden Beobachtungen seine Begründung In dem Maße wie man auf die Zusammenhänge zwischen den charakteristischen Skeletveränderungen und den Epithelkörperchen achtete wurden Adenome bzw Hyperplasien dieser Organe auch bei Operationen bzw Obduktionen festgestellt Besonders interessant ist in dieser Hinsicht die Statistik von LANG und HASLHOFER 1908—1926 wurde in 91 Fällen 32mal 1933 in 37 Fällen 30mal und 1934 in 48 Fällen 44mal ein Epithelkörperchentumor gefunden Gegen die Bedeutung der Epithelkörperchentumoren für die Erkrankung wurde der Einwand erhoben daß es sich bei der Vergrößerung der Epithelkörperchen nur um einen reaktiven Prozeß handeln könnte in Parallele zu den Beobachtungen e
prozessen anderer Art Di
von KATASE später noch
festgestellte Tatsache daß sich nicht nur durch Parathormon sondern auch durch eine ganze Reihe von Giften wie Bleiacetat und Ammoniumchlorid dieselben Knochenveränderungen hervorrufen lassen wie bei Ostitis fibrosa generali
findet sich eine Vergrößerung der Epithel
führen ebenso wie *die Parathormon*
versuchen wurde der Schluß abgeleitet

daß das Primare bei der Ostitis fibrosa generalisata die Stoffwechselstorung ist die den Knochenprozeß bedingt Die Vergroßerung der Epithelkorperchen ist sekundar und erst die Folge des Knochenprozesses ahnlich wie bei den osteo malacischen Knochenerkrankungen Fur die primare Bedeutung der Epithel korperchen im Krankheitsgeschehen sprechen einmal die Tierversuche mit Parathormon vor allem aber die in heute bereits uber 100 Fallen erzielte Hei lung der Krankheit nach Entfernung der Epithelkorperchenadenome fur die se kun lare Rolle die Mißerfolge der Therapie insbeson lere aber die Falle mit Rezi diven die anzeigen daß die Epithelkorperchenadenome die ja beseitigt wurden nicht eigentlich die Ursache sein konnen Ferner sind einige wenige Falle be schrieben in denen abnorme Verkalkungen der Gewebe ohne Knochenverande rungen bei Epithelkorperchenadenomen beobachtet wurden Die Frage ist z Z nicht zu entscheiden und der aufgezeigte Widerspruch nicht zu losen KAHLAU schließt daß das Parathormon nicht das wirkliche Epithelkorperchenhormon sein kann und daß bei Ostitis fibrosa generalisata eine Dysfunktion vorliegen muß also die Bildung eines Hormons mit pathologischen Wirkungen (s S 210) BERGSTRAND faßt die Ostitis fibrosa generalisata als adenomatose Hyperplasie infolge außerer Reize auf Er weist darauf hin daß mangelnde Kalkzufuhr z B bei Kucken zu einer Hyperplasie der Epitl elkorperchen fuhrt und meint daß ähnliche Faktoren auch fur die Entstehung der Erkrankung beim Menschen ver antwortlich gemacht werden könnten Er knupft einen Vergleich mit der Jod ... fisches Krankheitszeichen ... prozeß

r

generalisierten Erkran ...

e) Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose des Leidens ist nicht schwierig wenn das Krankheitsbild bereits voll entwickelt ist Als charakteristisch gelten die Bildung der rontgenologisch nachweisbaren Cysten die allgemeine Entkalkung des Skeletes das Auftreten von spontanen Frakturen die Schmerzhaftigkeit der erkrankten Skeletabschnitte und die Storungen des Kalkstoffwechsels d h eine Erhohung des Blut Ca Ern edrigung des Blut P vermehrte Ca Ausscheidung im Harn bei negativen Bilanzen Die Storungen des Kalkstoffwechsels sin l fur die Erkrankung sehr charakteristisch aber nicht unbedingt beweisen l da bei multiplem Myelom wie bei Ca Metastasen gelegentlich ahnliche Storungen gefunden wurden Auf ... Falle von Ostitis fibrosa generalisata bekannt geworden ... nicht erhoht war Eine differential ... Morbus Paget ... moglich ... r normal ... ntgenbil l ... m Beginn

da bei den ... ist Die diagnostische Entscheid ... kann ... in der Abgrenzung ... Morbus Paget machen Dieser ist eine Die großten Schwierigkeiten in der Abgrenzung ... die Differentialdiagnose gegenuber dem Morbus Paget ... lokalisierte Skeleterkrankung die nicht zu Knochenzerstorungen und Ent kalkungen fuhrt sondern zu porotischen Prozessen ohne Auftreibungen mit malacischen Verbiegungen und Sklerosen Charakteristische Änderungen im Kalkstoffwechsel hat man nicht beobachtet Der gesamte Krankheitsverlauf ist langsamer und nicht so progredient Fehlen bei Morbus Recklinghausen die Cysten so zeigt das gesamte Skelet nur eine hochgradige Kalkarmut und der

Die Auslösbarkeit der Reflexe zeigt kein konstantes Verhalten. Sowohl Übererregbarkeit wie auch fehlende Reflexe kommen vor. Myotonische Erscheinungen können bei Anfallsbereitschaft auch vorhanden sein. Die idiomuskuläre Erregbarkeit ist gesteigert, so daß Beklopfen der Muskeln und der Zunge Wulstbildungen auslöst.

Trophische Störungen ektodermaler Bildungen beobachten wir als *Linsentrübungen, Zahnschmelzdefekte, Hautveränderungen, Haarausfall* und *Veränderungen der Nägel*.

Das gemeinsame Vorkommen von Star und Tetanie ist schon lange bekannt. Heute besteht an der ursächlichen Verknüpfung zwischen dem gestörten Kalkstoffwechsel und dem Auftreten des Stares, der, wie eingangs bereits erwähnt



Abb. 65 a und b. Linsentrübungen a an der Vorderfläche, b an der Rückfläche der Linse bei einem schweren Fall einer manifesten Tetanie. (Nach MEESMANN.)

wurde, auch im Tierexperiment zur Beobachtung kam, kein Zweifel mehr. Zur Erkennung des diagnostisch oft so wichtigen beginnenden Kataraktes, der das Sehvermögen noch nicht zu beeinträchtigen braucht, ist heute die Untersuchung mit der Spaltlampe durch den Facharzt unerläßlich. Nach A. VOGT beginnt der Tetaniestar mit direkt subkapsulär gelegenen Pünktchen, Faserchen und einzelnen Trübungen und Reiterchen (s. Abb. 65). Eine sagittale Abplattung der Linse ist als weiteres, aber inkonstantes Frühsymptom angegeben worden. Bei Fortschreiten des Leidens finden sich Trübungen in allen Abschnitten der Linse. Es handelt sich in der Regel um einen Schichtstar. Die Erkrankung kann an beiden Augen sehr verschieden ausgeprägt sein. Der Tetaniestar kommt sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vor, und zwar besonders bei der parathyreopriven Form der Tetanie. HOESCH fand ihn z. B. unter 16 postoperativen Fällen 13mal und unter 24 idiopathischen Fällen 18mal.

An den *Zähnen* tetaniekranker Kinder kommt es zu charakteristischen Schmelzdefekten, die sich an den vorderen Schneide- und Eckzähnen besonders gut in Furchen oder Ringen markieren. Jedes neue Aufflackern der Erkrankung führt zu einem neuen Dentindefekt und bewirkt die Ausbildung eines neuen Ringes. Diese Änderungen finden sich nur an den Zähnen, die sich zur Zeit der Erkrankung in der Entwicklung befinden. Daher ermöglichen sie die Feststellung, in welchem Lebensalter tetanische Erscheinungen bestanden haben.

mussen (s Abb 66) Trotz der Storungen des Kalkstoffwechsels finden sich am Skeletsystem selten Veranderungen wie Osteoporosen oder spontane Frakturen

Die *Nagel* werden rissig und bruchig sie zeigen Querfurchen und Walle und konnen a
zum Ausf
die versch
herpetifor
Impetigo
gut beeinfl
Störun
sich eine Reihe von Storungen feststellen die haufig so im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen daß sie zu Fehldiagnosen Anlaß geben

An dem *Gefaßsystem* macht sich wie bereits unter den Symptomen des Anfalls erwahnt, eine allgemeine Neigung zu Spasmen bemerkbar Auch in den anfallfreien Zeiten ist die Haut der Kranken auffallend blaß Anginose Beschwerden Migrane und periphere Durchblutungsstörungen sind nicht selten Im *Ekg* wurde bei chronischer Tetanie eine Verlangerung des Q T Intervalls und



Abb 66 Zahnschm l 1 fekte als Folge einer früher durchgemachten Tetanie (Nach PHILIPPS)

entwickeln Erbrechen und Diarrhoen treten auf Es besteht eine Neigung zu

Im *Blut* hat FALTA eine leichte Polyglobulie gefunden die nicht nur auf einer Wasserverarmung des Blutes beruht Das weiße Blutbild verhalt sich in den anfallfreien Zeiten normal wahrend des Anfalles kann es zu einer Leukocytose mit relativer Lymphocytose kommen

Eine *leichte korperliche Ermudbarkeit* herabgesetzte Muskelkraft und ein Schwachegefuhl sind weiter bei der Tetanie haufig vorhanden *In psychischer Hinsicht* sind die Kranken reizbar und labil Sogar schwere geistige Storungen konnen in Form von Verwirrtheitszustanden und Wahnideen vorkommen So hat eine Reihe der alteren Autoren insbesondere FRANKL HOCHWART Zustande von Bewußtlosigkeit und schweren Psychosen gesehen die in Demenz ausgingen Solche Ereignisse gehoren aber sicher zu den Ausnahmen FUNFGELD betont daß er bei seinen Patienten ohne manifeste Erscheinungen keinen typischen Charakter feststellen konnte Er fuhrt daher das besondere seelische Verhalten ebenso wie Dieses Verhalten wir SIOLI PAMPLS u a im rt In einer Selbstschilderung spricht LICHTENBERG von gespannter Mudigkeit FUNFGELD bestatigt den verkniffenen und starren Gesichtsausdruck von JAENSCH der sich aber unter der erfolgreichen Behandlung andert Er ist also Krankheitsfolge und nicht primare Charakterveranlagung

3 Das Verhalten des Stoffwechsels

Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten des *Blutkalkes und phosphors* uber das in der Einleitung zu diesem Abschnitt bereits berichtet wurde Der Kalkgehalt des Blutes ist bei idiopathischer wie parathyreopriver Tetanie auf Werte unter 8 mg % herabgesetzt Im allgemeinen darf man einen Wert von 7

ge

R

kolloidgebundene Der Phosphorgehalt des Serums ist erhoht, ebenso der Kalium gehalt Der *Magnesiumgehalt* ist leicht vermindert Es besteht also insgesamt eine recht schwere Storung in der Relation der verschiedenen Mineralien des Blutes Im *Harn* sinkt die Calcium und Phosphorausscheidung stark ab Der er niedrigte Blutkalkwert ist also nicht die Folge einer vermehrten Ausscheidung Auch eine vermehrte Abwanderung des Calciums in das Gewebe ist nicht er wiesen Es handelt sich also um eine echte Regulationsstorung derjenigen Fak toren, die den Blut Ca Gehalt beim Gesunden konstant halten

Im Anfall ist der Gehalt des Harns an *Ammoniak* und Peptidstickstoff ver mehrt (FALTA und KAHN) In einer gewissen Zahl von Fallen treten im Harn und Blut proteinogene Amine auf, unter denen besonders die *Guanidine*, und unter

haben

den

Spuren im Blut vorhanden ist, von 10,4 mg % bei idiopathischer Tetanie Diese Guanidinvermehrung laßt sich aber nicht in allen Fallen nachweisen

Die *anfallsfreien Zeiten der Tetanie* werden als latente Perioden bezeichnet Diese Bezeichnung Latenz besagt nur, daß in diesen Zeiten keine Anfalle vor kommen, sie soll nicht besagen, daß die Erkrankung uberhaupt zum Stillstand kommt Die Linsentrubungen konnen z B auch in vollig anfallsfreien Zeiten weiter fortschreiten

b) Die verschiedenen Formen der Tetanie.

In dem Voraufgehenden wurde der allgemeine Symptomenkomplex, den wir als Tetanie bezeichnen, geschildert Im folgenden muß noch auf die verschie denen Formen, unter denen dieser Symptomenkomplex zur Beobachtung kommt, naher eingegangen werden In der Einteilung dieser Formen schließe ich mich dem von HANKE gegebenen Schema an, in dem wir unterscheiden

1 Primare Tetanie Formen Idiopathische Tetanie Tetanie bei akuten Infektionen und Intoxikationen Die Maternitatstetanie Die parathyreoprive Tetanie Die Nebenschilddrusenepilepsie Relative Nebenschilddruseninsuffizienz

2 Sekundare Tetanien Die Hyperventilationstetanie Tetanie bei nervoser Ubererregbarkeit Tetanie bei cerebralen Prozessen

3 Tetanieformen von gelegentlich primarer, meistens sekundarer Natur Die Tetanie bei Magen und Darmkrankheiten Die Tetanie der Kinder (Spas mophilie)

1. Primäre Tetanieformen

Idiopathische Tetanie Die idiopathische Tetanie des Erwachsenen ist eine relativ seltene Erkrankung die sporadisch uberall vorkommt, aber in gewissen Gegenden wie Wien und Heidelberg endemieartig gehäuft beobachtet wird Bei dieser Form der Erkrankung aber nicht nur ihr eigentumlich, ist der Zu sammenhang der Anfallsperioden mit den Jahreszeiten besonders ausgeprägt FRANKL HOCHWART berichtete z B, daß von 576 Tetaniefallen 454 in den

Monaten Januar bis Mai zur Beobachtung kamen. Diese jahreszeitlichen Schwankungen hängen wahrscheinlich zum Teil mit der in den ersten Monaten des Jahres bestehenden Azidose, nach neuerer Auffassung auch mit einem relativen Vitaminmangel zusammen. Die idiopathische Tetanie zeigt noch die weitere Eigentümlichkeit, daß sie bei gewissen Berufen, wie bei Schustern, Schneidern, Schlossern, Tischlern und Drechslern besonders häufig ist (Schusterkrampf). Auffallend ist auch die Erscheinung, daß die Erkrankung in einigen Familien gehäuft vorkommt, aber immer nur männliche Familienmitglieder betrifft.

Im allgemeinen verläuft die idiopathische Tetanie relativ leicht. Sie beginnt mit Parästhesien und Gefühlsstörungen in den Fingern und beschränkt sich in den Anfällen auf die oberen Extremitäten und evtl. die Gesichtsmuskulatur. Im Anfall fehlen bedrohliche Symptome. Andererseits ist die Erkrankung aber äußerst chronisch. Die Anfälle im Frühjahr bzw. die Zeichen der erhöhten nervösen Erregbarkeit kehren mit großer Regelmäßigkeit während mehrerer Jahre wieder.

Tetanie bei akuten Infektionen und Intoxikationen. Tetanieerscheinungen treten auf im Verlauf von Infektionskrankheiten, z. B. Typhus, Scharlach, Masern und Anginen. Auffallend ist, daß auch in diesen Fällen die Endemiegebiete der idiopathischen Tetanie bevorzugt sind. Veil vermutet, daß Entzündungsprozesse der Epithelkörperchen, ähnlich wie sie auch im Verlauf dieser Infektionen in der Schilddrüse beobachtet worden sind, die Ursache sind. Die Tetanie verläuft in diesen Fällen meistens leicht und verschwindet nach Abklingen der Grundkrankheit. Auch Vergiftungen mit Morphin, Chloroform, Phosphor, Atropin, Ergotamin und Blei können eine Tetanie auslösen. Ob die bei Urämie und akuter Nephritis auftretenden tetanischen Symptome wirklich der echten Tetanie zuzurechnen sind, scheint fraglich.

Maternitätstetanie. Es ist eine alte klinische Beobachtung, daß während der Gravidität und Stillperiode typische tetanische Anfälle auch bei solchen Frauen auftreten können, die früher keine Zeichen einer Tetanie geboten haben. Diese schwinden mit der Geburt bzw. dem Ende der Stillperiode. Die Symptome machen sich in der Mitte und gegen Ende der Gravidität bemerkbar und wiederholen sich dann später bei allen weiteren Graviditäten. Die 2.—3. Gravidität ist bevorzugt. Im allgemeinen ist der Verlauf leicht. Manche Kranke zeigen überhaupt nur das Erbsche und Chvosteksche Phänomen und klagen über Parästhesien an den Händen. Es gibt aber auch sehr schwere Formen, die ohne Therapie tödlich enden und früher eine Indikation zur Unterbrechung der Schwangerschaft darstellten. Heute, wo wir das Krankheitsbild mit AT 10 völlig beherrschen können, wird sich eine Interruptio immer erübrigen. Auf das Kind bleibt die mütterliche Tetanie nicht ohne Einfluß. Es kommt häufig zu Frühgeburten und zum Fruchttod. Bei normaler Geburt zeigt das Kind nicht selten ebenfalls Tetaniesymptome oft schwerster Art, die zum Tode führen.

In einem gewissen Zusammenhang mit der Maternitätstetanie steht die *Menstruationstetanie*, bei der die Krampfanfälle zur Zeit der Menstruation auftreten. Wie die Beobachtungen bei der Maternitäts- und Menstruationstetanie lehren, scheinen Beziehungen zwischen den Uteruskontraktionen und dem Auftreten der Krämpfe zu bestehen, da Uteruskontraktionen und Anfälle häufig gleichzeitig auftreten. Die besondere Disposition der Gravidität zur Tetanie läßt sich auch im Tierversuch nachweisen.

Parathyreoprive Tetanie. Auch bei bester Technik der Kropfoperation läßt sich bei der inkonstanten Lage der Epithelkörperchen eine Schädigung bzw. völlige Entfernung dieser Organe nicht immer vermeiden. Die Tetanie tritt am häufigsten nach Kropfrezidivoperationen auf. Die Zahlenangaben über di

prozentuale Haufigkeit der postoperativen Tetanie wechseln je nach Klinik und Opera…
rechnen
der Schad…
in ihrem …
zustandes mit Laryngospasmus ahneln und zum Tode fuhren gibt es sehr leichte Grade Aber auch anfangs leicht erscheinende Falle konnen spater sehr schwer werden wie auch umgekehrt Die ersten Krankheitszeichen konnen bereits wenige Stunden nach der Operation einsetzen Der weitere Verlauf ist in den einzelnen Fallen schwer vorauszusagen Auch anfangs schwerste Falle konnen bald in spontane Heilung ubergehen

Zu der Gruppe der parathyreopriven Tetanie konnen wir auch diejenigen Falle rechnen bei denen die Ursache der Krankheitsentstehung eine *traumatische Zerstorung der Epithelkorperchen* ist Wenn auch selten so sind doch traumatisch bedingte Tetanien beobachtet worden in denen Blutungen in die Epithelkorperchen die Ursache des Auftretens der Tetanie waren Sehr große Strumen konnen auch durch Druck die Epithelkorperchen schädigen und so zu einer Tetanie fuhren Ein angeborenes Fehlen der Epithelkorperchen wurde jetzt von Rössle beschrieben der auf noch zwei weitere Falle der Literatur hinweist Die Kinder starben unter krampfartigen Dauerspasmen unter dem Bilde einer Toxikose

Epithelkorperchenepilepsie Typisch epileptische Anfalle konnen im Verlauf einer jeden Form von Tetanie auftreten Es ist daher bis zu einem gewissen Grade nicht berechtigt die Epithelkorperchenepilepsie als eine Sonderform der Tetanie zu betrachten Wenn dies hier doch geschieht so nur deswegen weil das klinische Bild einige Besonderheiten bietet Es konnen typisch tetanische mit typisch epileptischen Anfallen wechseln oder es konnen in einem Anfall die Zeichen beider Krampfzustande gleichzeitig bestehen Diagnostisch schwierig liegen diejenigen Falle in denen lediglich epileptische Anfalle oder Absenzen vorhanden sind Die Anfalle bei Epithelkorperchenepilepsie zeigen haufig periodisches Auftreten und Bindungen an bestimmte Tageszeiten (nachts) Menstruationstermine oder Jahreszeiten Auch bei Fallen die einen rein epileptischen Anfallstyp zeigen lassen sich die Zeichen der Tetanie wie das Erbsche, Trousseausche und Chvosteksche Phanom…
trophische Storungen nachweisen Fur die…
epilepsie genugt nach Hoesch das Vorhan…
harakteristischen Symptomen Diese ermöglichen die Abgrenzung gegenuber …chten epileptischen oder auch hysterischen Anfällen Da Gefaßspasmen bei Tetanie nicht selten sind nimmt man an daß cerebrale Gefaßspasmen auf tetanischer Grundlage die Ursache der Epilepsie darstellen Diese Form der Epilepsie soll nach Hoesch in etwa $1/3$ aller Falle von parathyreopriver Tetanie vorkommen Da die A T 10 Behandlung uber die spater noch im Zusammenhang zu sprechen sein wird die epileptischen Anfalle mit Sicherheit kupiert …t die Erkennung dieser besonderen Form der Tetanie praktisch äußerst wichtig

Relative Epithelkorpercheninsuffizienz Einer besonderen Erwahnung bedurfen noch bestimmte Formen der Tetanie auf die man in den letzten Jahren mehr und mehr aufmerksam geworden ist (Falta und Kahn Hansen Freudenberg Meesmann Veil u a) und die man als relative Epithelkorpercheninsuffizienz bezeichnet Die typischen tetanischen Anfalle kommen nie oder fast nie vor Die Erkrankung verlauft unter den verschiedensten Krankheitsbildern wie Magen und Darmerkrankungen Angina pectoris Anfallen asthmatischen Zustanden Migrane usw deren Zusammenhang mit der Tetanie haufig lange …erkannt wird Chronische Magen und Darmaffektionen mit anfallsweise auf

tretenden kolikartigen Schmerzen sah z B PFLUGGE als führendes Symptom unter 12 Kranken 6mal Eine ganze Reihe dieser Fälle war unter Fehldiagnosen bereits operiert worden Stenokardische und auch Angina pectoris Anfälle Blasentenesmen oder ein Asthma bronchiale können des weiteren im Vordergrund des klinischen Bildes stehen Besonders charakteristisch sind auch Hautveränderungen die dann meistens mit den [illegible] verschwinden Es handelt sich be[illegible] und in ihrer Leistungsfähigkeit herı[illegible] spasmen außert sich in kühlen Hä[illegible] und Ohnmachtsanfällen Die von [illegible] rungen an Nägeln Haaren und Zähnen sind auch bei dieser Form häufig Die Periodizität der Beschwerden mit einem Frühjahrsgipfel oder bei Frauen Beziehungen zur Menstruation sind weitere Hinweise auf den Zusammenhang mit der echten Tetanie Die klinische Untersuchung deckt dann 1—2 der Kardinalsymptome der Tetanie auf und die Behandlung mit A T 10 führt zu einem prompten und dauernden Erfolg Die Schwierigkeit dieser Fälle liegt auf diagnostischem Gebiet Das führende Symptom läßt da es noch zu wenig bekannt ist daß die Tetanie unter derartigen Formen verlaufen kann die Diagnose oft jahrelang verkennen

2 Sekundäre Tetanieformen

Hyperventilationstetanie Durch forcierte etwa 10 Minuten dauernde Atmung lassen sich auch bei jedem Gesunden Parästhesien und ein positives Facialisphänomen auslösen Wenn die forcierte Atmung bei entsprechender Willensanspannung fortgesetzt wird kommt es schließlich zu tetanischen Krämpfen [illegible]

absehen daß bei einer *Minderfunktion dieser Organe die Hyperventilation* rascher und schneller einen tetanischen Anfall auslöst Nachdem M und S SCHNEIDER gezeigt haben daß Abrauchen von Kohlensäure zu einer verminderten Gehirndurchblutung führt ist es fraglich ob die Auslösung des tetanischen und bei entsprechender Bereitschaft auch des epileptischen Anfalls lediglich Folge der Alkalose ist

Tetanie bei nervöser Übererregbarkeit Es ist schon in der älteren Literatur wiederholt darauf hingewiesen worden daß die Hysterie zu tetanischen Erscheinungen führen kann Sicher spielt bei dem Zustandekommen tetanischer Anfälle der Hysteriker die Überventilation eine wesentliche Rolle aber auch [illegible] t selten Anfälle [illegible] auf die Über[illegible] nen kann man [illegible] rken in erster Linie seelische Erregungen mitunter geringfügigster Art FLINFGELD führt in [illegible]

prozentuale Haufigkeit der postoperativen Tetanie wechseln je nach Klinik und Operationstechnik Im allgemeinen kann man mit 1% bei Kropfoperationen rechnen Die *Schwere der Erkrankung wechselt stark und hängt von dem Grade* der Schadigung der Epithelkorperchen ab Neben allerschwersten Formen, die in ihrem Ablauf dem vom Tierversuch bekannten Bild eines schweren Krampf

wenige Stunden nach der Operation einsetzen Der weitere Verlauf ist in den einzelnen Fallen schwer vorauszusagen Auch anfangs schwerste Falle konnen bald in spontane Heilung übergehen

Zu der Gruppe der parathyreopriven Tetanie können wir auch diejenigen

chen die Ursache des Auftretens der Tetanie waren Sehr große Strumen können auch durch Druck die Epithelkorperchen schädigen und so zu einer Tetanie fuhren Ein angeborenes Fehlen der Epithelkorperchen wurde jetzt von RÖSSLE beschrieben, der auf noch zwei weitere Falle der Literatur hinweist Die Kinder starben unter krampfartigen Dauerspasmen unter dem Bilde einer Toxikose

Epithelkörperchenepilepsie. Typisch epileptische Anfalle konnen im Verlauf einer jeden Form von Tetanie auftreten Es ist daher bis zu einem gewissen Grade nicht berechtigt, die Epithelkorperchenepilepsie als eine Sonderform der Tetanie zu betrachten Wenn dies hier doch geschieht, so nur deswegen weil das klinische Bild einige Besonderheiten bietet Es konnen typisch tetanische mit typisch epileptischen Anfallen wechseln, oder es konnen in einem Anfall

... sch schwierig

ler Absenzen

haufig periodisches Auftreten und Bindungen an bestimmte Tageszeiten (nachts), Menstruationstermine oder Jahreszeiten Auch bei Fallen die einen rein epileptischen Anfallstyp zeigen, lassen sich die Zeichen der Tetanie wie das ERBsche TROUSSEAUsche und CHVOSTEKsche Phanomen, Hypocalcamie Katarakt und trophische Storungen nachweisen Fur die Diagnose einer Nebenschilddrusenepilepsie genugt nach HOESCH das Vorhandensein von zwei für die Tetanie charakteristischen Symptomen Diese ermöglichen die Abgrenzung gegenuber echten epileptischen oder auch hysterischen Anfallen *Da Gefäßspasmen bei* Tetanie nicht selten sind nimmt man an, daß cerebrale Gefäßspasmen auf tetanischer Grundlage die Ursache der Epilepsie darstellen Diese Form der Epilepsie soll nach HOESCH in etwa $^1/_3$ aller Falle von parathyreopriver Tetanie vorkommen Da die A T 10 Behandlung über die spater noch im Zusammenhang zu sprechen sein wird die epileptischen Anfalle mit Sicherheit kupiert ist die Erkennung dieser besonderen Form der Tetanie praktisch äußerst wichtig

Relative Epithelkörpercheninsuffizienz Einer besonderen Erwahnung bedurfen noch bestimmte Formen der Tetanie, auf die man in den letzten Jahren mehr und mehr aufmerksam geworden ist (FALTA und KAHN HANSEN, FREUDENBERG MEESMANN VEIL u a) und die man als *relative Epithelkorperchen*insuffizienz bezeichnet Die typischen

nie vor Die Erkrankung verlauft unte

wie Magen und Darmerkrankungen

Zuständen Migrane usw deren Zusa

verkannt wird Chronische Magen ur

tretenden kolikartigen Schmerzen sah z B Pflugf als fuhrendes Symptom

des klinischen Bildes stehen Besonders charakteristisch sind auch Hautverande

und Ohnmachtsanfallen Die von der Tetanie her bekannten trophischen Storungen an Nageln Haaren und Zahnen sind auch bei dieser Form haufig Die Periodizitat der Beschwerden mit einem Fruhjahrsgipfel oder bei Frauen Beziehungen zur Menstruation und weitere Hinweise auf den Zusammenhang

daß die Tetanie unter derartigen Formen verlaufen kann die Diagnose oft jahrelang verkennen

2 Sekundare Tetanieformen

Hyperventilationstetanie Durch forcierte etwa 10 Minuten dauernde Atmung lassen sich auch bei jedem Gesunden Parasthesien und ein positives Facialisphanomen auslosen Wenn die forcierte Atmung bei entsprechender Willensanspannung fortgesetzt wird kommt es schließlich zu tetanischen Krampfen

wird sehr viel Kohlensaure abgegeben es kommt zu einer Alkalose und damit sekundar zu einer Verminderung der Calciumionen des Blutes mit den Symptomen der nervosen Übererregbarkeit Die Hyperventilationstetanie hat damit mit der Epithelkorperchenfunktion nichts bzw sehr wenig zu tun wenn wir davon absehen daß bei einer Minderfunktion dieser Organe die Hyperventilation rascher und schneller einen tetanischen Anfall auslost Nachdem M und S Schneider gezeigt haben daß Abrauchen von Kohlensaure zu einer verminderten Gehirndurchblutung fuhrt ist es fraglich ob die Auslosung des tetanischen und bei entsprechender Bereitschaft auch des epileptischen Anfalls lediglich Folge der Alkalose ist

Tetanie bei nervoser Übererregbarkeit Es ist schon in der alteren Literatur wiederholt darauf hingewiesen worden daß die Hysterie zu tetanischen Erscheinungen fuhren kann Sicher spielt bei dem Zustandekommen tetanischer Anfalle der Hysteriker die Überventilation eine wesentliche Rolle aber auch

n Menschen sehen wir nicht selten Anfalle deren Auslosung nicht nur auf die Über nn Neben larvierten Formen kann man

Anfallsauslosend wirken in erster Linie seelische Erregungen mitunter geringfugigster Art Frankfeld fuhrt in seiner Monographie eine ganze Reihe derartiger Patienten auf und Stoll hat hierher gehorende Falle allerdings unter der etwas mißverstandlichen Bezeichnung der tetanoiden

einer Zigarette

tiven Anfalle

worden hingegen chronische bei Tuberkulose oder Lues Die Befunde an den
ubrig en degenera
tive n Bedeutung
noch man in der
letzten Zeit auf cerebrale Verkalkungen aufmerksam die sich meist symmetrisch
in de wurden
Der fur die
Anfal und Mit
arbeiter)

d) Atiologie und Pathogenese

Die Ursachen die zu einer Tetanie fuhren wurden in dem Voraufgehenden soweit uberhaupt etwas uber sie bekannt ist bereits erwahnt Die Bindung des Vorkommens der idiopathischen Tetanie an bestimmte Gegenden hat an ahnliche Zusammenhange zwischen dieser Erkrankung und der Umwelt denken lassen wie beim Kropf
heit verschwindet

Kropf beobachtet hat Auf der anderen Seite gibt es aber zahlreiche Kropf gebiete in denen die Tetanie nicht vorkommt

Eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung spielt eine bestimmte *Konstitution* Die Tetanie kommt in gewissen Familien gehauft vor PERITZ spricht direkt von einer spasmophilen Konstitution Diese Menschen sind charakterisiert durch asthenischen Habitus blasse Hautfarbe livide Verfarbung der Hande *kuhle Extremitaten Magerkeit bzw Pastositat Neigung zu Gefaß*spasmen und Migrane Dieser Typus entspricht dem T Typ (*Tetanietyp*) JAENSCHs Es sind die Eidetiker in psychischer Hinsicht leicht erregbare und leicht reizbare Menschen die schlecht mit dem Leben fertig werden Der Typ zeigt weitgehende Beziehungen zu dem schizoiden Typ KRETSCHMERs

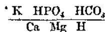
Die wichtigsten Unterlagen und Erorterungen uber die Pathogenese der Tetanie wurden bereits in dem Abschnitt der die pathologische Physiologie der Epithelkorperchen behandelt gegeben so daß wir uns hier kurz fassen konnen Da Tierversuch und menschliche Erkrankung in erfreulicher Ubereinstimmung stehen ist es gestattet das dort Gesagte auch hier anzuwenden

Der herabgesetzte Gehalt des Blutes an Calcium von dem wir auf eine entsprechende Verminderung in dem Gewebe und auch in der Nervenzelle schließen konnen schafft einen Zustand der Ubererregbarkeit der sich in Anfallen charakteristischer Art entladt Die Ursache liegt in einer mangelnden Abgabe des Parathormons Zur Diskussion steht vor allem die Frage ob der erniedrigte Calcium
Anfallsbereit
wahrt Die
auch noch
der Formel

$$\text{nach Rona und Takahaschi}\quad Ca = k\,\frac{H}{HCO_3\ HPO_4}\quad\text{oder}\quad\frac{Ca\ \ HCO_3\ \ HPO_4}{H} = k$$

Aus ihr konnen wir ablesen daß eine Erhohung der Bicarbonat oder Phosphat Ionen oder eine Verminderung der H Ionen eine Verminderung der Ca Ionen zur Folge haben muß Auch die Frage welche Kalkfraktion (s S 271) ausschlaggebend ist wurde vielfach erortert ohne eine eindeutige Losung zu finden

GYÖRGYIschen Formel



$$\frac{K \quad HPO_4 \quad HCO_3}{Ca \quad Mg \quad H}$$

Diese Überlegungen zeigen die vielfachen Zusammenhänge der Elektrolyte im Blut und die Abhängigkeit der Höhe des Ca Gehaltes von vielen Faktoren Hieraus wird es verständlich, daß es neben der parathyreogenen Tetanie noch andere Formen der Tetanie gibt, die mit dem Parathormon nichts bzw nur wenig zu tun haben und nur Folge einer Störung des Elektrolytgleichgewichts sind Bei der Hyperventilationstetanie und bei den meisten Fällen von Magentetanie ist es z B die Verschiebung der H Ionen zur alkalischen Seite infolge der starken CO_2 Abgabe bzw des Chlorverlustes Das Auftreten tetanischer Symptome nach Gabe von stark wirkenden Diureticis findet z B auch in den gleichzeitig stattfindenden starken Chlorverlusten eine Erklärung Eine Erhöhung der Phosphat Ionen finden wir bei schweren Nierenerkrankungen woraus wir wohl tetanische Symptome bei manchen Nierenkranken erklären können Die Beziehungen der Tetanie zur Rachitis beruhen auf dem Anstieg der Phosphat Ionen bei heilender Rachitis Zur Erklärung der Maternitätstetanie müssen wir uns vergegenwärtigen welche starke Belastung für den Kalkhaushalt des mütterlichen Organismus das heranwachsende Skelet des Kindes und nach der Geburt die Bildung der calciumreichen Milch bedeuten

Nach der bisher gegebenen Darstellung gewinnt man den Eindruck, daß das wesentliche Moment für das Zustandekommen der Tetanie eine Erniedrigung des Blutkalkes ist Die Klinik lehrt uns jedoch daß wir nur bei einer Minderzahl unserer Tetaniekranken einen erniedrigten Blutkalkwert feststellen können Trotzdem dürfte bei der Mehrzahl dieser Kranken eine Regulationsstörung des Kalkhaushaltes vorliegen wie wir der Feststellung von FÜNFGELD verdanken der in diesen Fällen eine abnorme Reaktion gegenüber AT 10 ermittelte Der Normale

kranken

zunächst

therapeut

daß jeder Tetanie eine absolute oder relative Insuffizienz der Epithelkörperchen zu Grunde liegt Er macht noch weiter auf das Verhalten des Erfolgsorgans auf

Ge

itho

gene

erre

der

Syn

steh

worden hingegen chronische bei Tuberkulose oder Lues. Die Befunde an den übrigen Organen sind sehr dürftig. Am Zentralnervensystem wurden degenerative Veränderungen der verschiedensten Art beschrieben, über deren Bedeutung noch keinerlei Klarheit besteht. In einer Reihe von Fällen wurde man in der letzten Zeit auf cerebrale Verkalkungen aufmerksam, die sich meist symmetrisch in den basalen Ganglien fanden und auch röntgenologisch nachgewiesen wurden. Der Verkalkungsprozeß spielt sich an den Arterien ab. Als Ursache für die Anfälle kommen die Kalkablagerungen kaum in Frage (s. KENDREE und Mitarbeiter).

d) Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen, die zu einer Tetanie führen, wurden in dem Voraufgehenden, soweit überhaupt etwas über sie bekannt ist, bereits erwähnt. Die Bindung des Vorkommens der idiopathischen Tetanie an bestimmte Gegenden hat an ähnliche Zusammenhänge zwischen dieser Erkrankung und der Umwelt denken lassen, wie beim Kropf. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung, daß die Krankheit verschwindet, wenn Tetaniekranke ein Endemiegebiet verlassen. Ein Zusammenhang zwischen Kropf und Tetanie scheint wahrscheinlich, da Österreich und Heidelberg auch Kropfendemiegebiete sind und MCCARRISON z. B. in einigen Tälern des Himalaja ebenfalls das gemeinsame Vorkommen von Tetanie und *Kropf* beobachtet hat. Auf der anderen Seite gibt es aber *zahlreiche Kropf*gebiete, in denen die Tetanie nicht vorkommt.

Eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung spielt eine bestimmte *Konstitution*. Die Tetanie kommt in gewissen Familien gehäuft vor. PERITZ spricht direkt von einer spasmophilen Konstitution. Diese Menschen sind charakterisiert durch asthenischen Habitus, blasse Hautfarbe, livide Verfärbung der Hände, *kühle Extremitäten, Magerkeit bzw. Pastosität*, Neigung zu *Gefäß*spasmen und Migräne. Dieser Typus entspricht dem T-Typ (*Tetanietyp*) JAENSCH. Es sind die Eidetiker in psychischer Hinsicht leicht erregbare und leicht reizbare Menschen, die schlecht mit dem Leben fertig werden. Der Typ zeigt weitgehende Beziehungen zu dem schizoiden Typ KRETSCHMERs.

Die wichtigsten Unterlagen und Erörterungen über die Pathogenese der Tetanie wurden bereits in dem Abschnitt, der die pathologische Physiologie der Epithelkörperchen behandelt, gegeben, so daß wir uns hier kurz fassen können. Da Tierversuch und menschliche Erkrankung in erfreulicher Übereinstimmung stehen, ist es gestattet, das dort Gesagte auch hier anzuwenden.

Der herabgesetzte Gehalt des Blutes an Calcium, von dem wir auf eine ent

gehalt des Blutes die einzige Ursache

schaft und Blut-Ca-Spiegel ist zwar

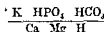
Menge der vorhandenen Ca-Ionen ist außer von den Epithelkörperchen auch

von anderen Faktoren abhängig. Die Beziehungen ergeben sich aus der Formel nach RONA und TAKAHASCHI:

$$Ca = k\,\frac{H}{HCO_3 \cdot HPO_4} \quad \text{oder} \quad \frac{Ca \cdot HCO_3 \cdot HPO_4}{H} = k$$

Aus ihr können wir ablesen, daß eine Erhöhung der Bicarbonat- oder Phosphat-Ionen oder eine Verminderung der H-Ionen eine Verminderung der Ca-Ionen zur Folge haben muß. Auch die Frage, welche Kalkfraktion (s. S. 221) ausschlaggebend ist, wurde vielfach erörtert, ohne eine eindeutige Lösung zu finden.

GYÖRGYschen Formel



$$\frac{K\ HPO_4\ HCO_3}{Ca\ Mg\ H}$$

Diese Überlegungen zeigen die vielfachen Zusammenhänge der Elektrolyte im Blut und die Abhängigkeit der Höhe des Ca Gehaltes von vielen Faktoren Hieraus wird es verständlich, daß es neben der parathyreogenen Tetanie noch andere Formen der Tetanie gibt, die mit dem Parathormon nichts bzw nur wenig zu tun haben und nur Folge einer Störung des Elektrolytgleichgewichts sind Bei der *Hyperventilationstetanie* und bei den meisten *Fällen* von Magentetanie ist es z B die Verschiebung der H Ionen zur alkalischen Seite infolge der starken CO_2 Abgabe bzw des Chlorverlustes Das Auftreten tetanischer Symptome nach Gabe von stark wirkenden Diureticis findet z B auch in den gleichzeitig stattfindenden starken Chlorverlusten eine Erklärung Eine Erhöhung der Phosphat-Ionen finden wir bei schweren Nierenerkrankungen, woraus wir wohl tetanische Symptome bei manchen Nierenkranken erklären können Die Beziehungen der Tetanie zur Rachitis beruhen auf dem Anstieg der Phos

Nach der bisher gegebenen Darstellung gewinnt man den Eindruck, daß das wesentliche Moment für das Zustandekommen der Tetanie eine Erniedrigung des Blutkalkes ist Die Klinik lehrt uns jedoch, daß wir nur bei einer Minderzahl unserer Tetaniekranken einen erniedrigten Blutkalkwert feststellen können Trotzdem dürfte bei der Mehrzahl dieser Kranken eine Regulationsstörung des

daß jeder Tetanie eine absolute oder relative Insuffizienz der Epithelkörperchen zu Grunde liegt Er macht noch weiter auf das Verhalten des Erfolgsorgans aufmerksam Die Empfindlichkeit des Nervensystems ist sicher individuell sehr verschieden Die oben angeführten Beobachtungen der Tetanie bei organischen Hirnerkrankungen wie bei vegetativer Übererregbarkeit sprechen eindeutig in diesem Sinne Es ist durchaus wahrscheinlich daß normal funktionierende Epithel-

Bei Nebenschilddruseninsuffizienz ist die *Empfindlichkeit gegenuber dem Parat*

liegt in waßriger Losung vor und kann subcutan oder intravenos, aber nicht peroral gegeben werden Die Wirkung tritt bei subcutaner Gabe nach etwa

gang in die Therapie der Tetanie gefunden, da uns in dem *A T 10* (s S 225) ein Praparat zur Verfugung steht das in mancher Hinsicht den Vorzug verdient *Mit dem Parathormon hat es gemeinsam daß* Überdosierungen schwere Schadi

setzt sehr langsam und protrahiert ein Der erste Effekt ist erst nach 2—3 Tagen *zu beobachten Im*

einer einmaligen Dos

besteht die Gefahr d

mit *großer Vorsicht*

schiedene Dosis fur die Dauertherapie kann nur unter standiger Kontrolle des

Therapie

wird kein

1,5 mg %

erscheinen große Mengen von Ca im Harn Es genugt die qualitative Probe *mit dem Reagens von* Sulkowitsch *Aus dem Grad der Fallung laßt sich der* Ca Gehalt mit hinreichender Genauigkeit schatzen Das Reagens hat folgende Zusammensetzung Oxa

dest 150 Ist die *fur d*

diese unbedenklich ube

handlung gibt man in s

(30 *Tropfen* = 1 *ccm*)

Stoßtherapie kann man

meistens 1—10 ccm pr

Methode anfangs jeden 2 Tag bestimmt werden Spater genugen vierwöchent liche und in gut eingestellten Falle

korperlichen Anstrengungen vor d

sind erhohte Gaben notwendig I

nicht ubersteigen Die A T 10 Tl

kennen Sie ist bei jeder Form der

sind nach Marx selten beobachtet In diesen Fallen hat auch

keinen Erf

losigkeit u

gels auf A

dosierung

Durch die Einfuhrung des Parathormons und des A T 10 in die Behandlung der Tetanie sind die Epithelkorperchentransplantationen, die fruher teilweise mit

Erfolg von den verschiedensten Seiten durchgeführt wurden überflüssig geworden Doch haben MANFREDI und CASTILLO erneut über erfolgreich Implantationen berichtet Sie verwandten als Material Drüsen von Neugeborenen und erreichten in dem ersten ihrer 3 Fälle einer postoperativen Tetanie durch Einpflanzung in die Nierenkapsel einen Dauererfolg In dem zweiten Fall hielt der Erfolg 12 in dem dritten 4 Monate an

Wir fassen zusammen Im Mittelpunkt der heutigen Therapie der Tetanie steht die A T 10 Behandlung Diese kann wegen ihrer besonderen Gefahren und ihrer individuellen Dosierung nicht in der freien Praxis eingeleitet werden sondern gehört in die Hand des Klinikers der vorsichtig die optimale Dosis ermittelt Ist diese Dosis einmal festgestellt so ist die weitere Überwachung des Kranken Sache des praktischen Arztes der aber auch auf gelegentliche Blutkalkuntersuchungen nicht verzichten darf Diese Besonderheiten der Tetaniebehandlung lassen diese Therapie nur für schwere und mittelschwere Fälle vorbehalten bleiben während die leichten mit den eingangs erwähnten diätetischen Maßnahmen und unterstützender Kalktherapie hinreichend beeinflußt werden können Auch bei einer A T 10 Behandlung ist eine vermehrte orale Kalkzufuhr anzuraten doch brauchen nicht die eingangs genannten hohen Dosen gegeben zu werden

2 Die Therapie des tetanischen Anfalls

Zur Behebung des akuten Anfalls kann man zunächst die intravenöse Calciuminjektion von 20—30 ccm Calcium chlorat in 10% Lösung oder auch Calcium Sandoz versuchen Meistens erlebt man daß die Symptome schlagartig verschwinden doch ist diese zunächst sehr befriedigende Wirkung nur vorübergehend da sich bald neue Anfälle einstellen Da A T 10 erst nach einigen Tagen wirkt ist Parathormon in der Therapie des schweren und bedrohlichen Anfalls nicht zu entbehren Für diese Zwecke kommt nur die intravenöse Verabfolgung von 50—100 Einheiten in Frage In etwa 15—20 Minuten ist mit dem Wirkungseintritt zu rechnen Bei schweren Fällen insbesondere dann wenn Parathormon nicht zur Verfügung steht muß man zuweilen zu Narkotica greifen Chloralhydrat Urethan oder Luminal sind die Mittel der Wahl Die beiden ersteren werden am besten als Klysma (0 5 g Chloralhydrat bzw 0 5—1 0 g Urethan) verabfolgt Luminal kann als Luminalnatrium injiziert werden Es muß aber betont werden daß diese Behandlung nur einen Notbehelf darstellt und eine Hilfsmaßnahme bis eine spezifisch wirkende Behandlung durchgeführt werden kann

Die Spasmophilie der Kinder spricht wie bereits erwähnt auf die spezifischen antitetanischen Maßnahmen nicht an sondern bedarf in erster Linie einer antirachitischen Therapie Diese Behandlung muß vorsichtig eingeleitet werden da durch eine Höhensonnenbestrahlung eine Tetanie die vorher nur latent bestand manifest werden kann FREUDENBERG empfiehlt Einleitung der Therapie mit Ammoniumchlorid in 10%iger Lösung 0 10 g pro die oder das leichter einzunehmende monophosphorsaure Ammonium (18 100) 100—150 ccm pro die

D. Die Rolle der Epithelkörperchen bei anderen Krankheiten.

Die klinischen Beobachtungen bei Tetanie und bei der Ostitis fibrosa generalisata haben den Gedanken nahegelegt daß eine ganze Zahl weiterer heute noch ätiologisch unklarer Krankheitsbilder mit einer Dysfunktion der Epithelkörperchen im Zusammenhang stehen können Zusammenfassend kann über alle diese Vermutungen von denen einige im einzelnen kurz besprochen werden sollen

gesagt werden daß sie alle noch in keiner Hinsicht als gesichert gelten konnen selbst wenn schon eine große Anzahl von Chirurgen entsprechende therapeutische Konsequenzen gezogen hat und bei derartigen Erkrankungen zum Teil mit Erfolg Epithelkorperchen entfernt wurden

I. Hyperfunktion der Epithelkorperchen.

Die Marmorknochenkrankheit Albers Schonberg SELYE hat in Tierversuchen bei langerdauernd

die er mit denen

berichten uber E

beobachtet haben Die Ahnlichkeiten mit der Ostitis fibrosa werden darin gesehen daß sich bei der

das dann nur nachtragli

der Krankkeit durch E

sehe noch nicht vor

Morbus Paget Diese Erkrankung die man fruher als mit der RECKLINGHAUSENschen Krankheit identisch ansah wird heute von allen Autoren als vollig anderes Krankheitsbild mit spezifisch klinischem rontgenologischem und histologischem Befund angesprochen das mit der Epistelkorperchenfunktion nichts zu tun hat

Chronisch deformierende Arthritiden, insbesondere der Wirbelsaule Bei der Ostitis fibrosa kommen gelegentlich deformierende Arthritiden insbesondere der Kniegelenke vor Bei den chronischen nichtinfektiosen deformierenden und ankylosierenden Arthritiden besonders der Wirbelsaule wurden gelegentlich aber keineswegs immer etwas erhohte Blutcalciumwerte gefunden Außerdem bestehen bei diesen Kranken eine Muskelschwache und eine Entkalkung des Skeletes Auch Kalkmetastasen sind gelegentlich beobachtet worden Bei Durchsicht der Literatur laßt sich feststellen daß zahlreiche Chirurgen besonders russische und franzosische in derartigen Fallen die Entfernung von ein oder zwei histologisch normalen Epithelkorperchen vorgenommen haben Die erzielten Resultate lassen kein einheitliches Bild erkennen Bei uber langere Zeit verfolgten Fallen zeigte sich haufiger daß auf die anfanglich vorhandenen Besserungen spater wieder eine Verschlechterung folgte Auch die Beobachtung einiger Operateure die nach Scheinoperationen ahnliche Besserungen sahen stimmt in der Beurteilung die er Behandlung skeptisch Immerhin wird auch uber eindeutige langere Zeit anhaltende Besserungen berichtet

Myosklerose, Myositis ossificans Bei diesem Krankheitsbild sind Storungen des Kalkstoffwechsels (erhohter Blutkalk negative Bilanzen) sowie eine neuromuskulare Unter

Autoren die sich

zu den Epithelkor

einer Dysfunktio

von ein oder zwei Epithelkorperchen

Osteomalacie Das ausgepragte Krankheitsbild der Osteomalacie weist zweifellos mit schweren Fallen der Ostitis fibrosa gewisse Ähnlichkeiten auf Es unterscheidet sich von ihr aber wesentlich durch das Verhalten des Blutkalkes Auch bei d … Behandlung … worden

D … eren befriedigenden Erklarung an eine innersekretorische Storung als Ursache denken lassen Fur Beziehungen zu den Epithelkorperchen wurde sprechen daß es

und Linsenkatarakte nicht selten Eine große Zahl von Autoren hat über leicht erhöhte bis hoch normale Kalkwerte berichtet Leriche und Jung haben an einer recht großen Zahl von Fällen ein Epithelkörperchen entfernt, das histologisch immer normal war Die Operationen waren zum Teil erfolgreich Hoff

gehalt der Haut schon in der Norm so starken Schwankungen unterliegt, die

naudsche Gangrän,
Störung des Kalk-
ursächlich beteiligt
mit wechselnden und

wenig einheitlichen Resultaten vor

Nierensteine. Bei langerer Dauer der Ostitis fibrosa generalisata kommt es fast ohne Ausnahme zu Steinbildungen in den Nieren Diese lassen sich auch experimentell im Tierversuch erzielen Es ist daraus die sehr naheliegende Schlußfolger
Steinerkrank
in Zusamme
Entfernung
wurde diese Operation auch nach operativer Steinentfernung durchgeführt, um prophylaktisch die Neubildung von Steinen zu verhindern

II. Hypofunktion der Epithelkörperchen.

Eine Minderfunktion der Epithelkörperchen wurde angenommen bei Epilepsie, Migräne, Myasthenie, Myotonie und dem Linsenkatarakt Die Zusammenhänge mit der *Epilepsie* sind bei Besprechungen der Tetanie erörtert worden Im Laufe der Tetanie kann es als besondere Form zu echten epileptischen Anfällen kommen Diese heute als Nebenschilddrüsenepilepsie bezeichnete Erkrankung hat mit der genuinen Epilepsie nichts zu tun Die Neigung zu Gefäßspasmen schafft eine besondere Disposition zur Migräne Diese kann das führende Symptom bei den als latente Tetanie bezeichneten Formen sein Damit ist aber nicht gesagt, daß eine Minderfunktion der Epithelkörperchen in den sicher sehr verschiedenen Ursachen der *Migräne* immer eine Rolle spielt Nur die Zusammenhänge mit dem Linsenkatarakt erfordern noch eine kurze Besprechung Das Auftreten des Kataraktes bei Tetanie war die Veranlassung, auch den Katarakt überhaupt auf eine Epithelkörpercheninsuffizienz hin zu untersuchen Nur Kranke mit Schichtstar wiesen nach den Untersuchungen von Meesmann in einer relativ hohen Prozentzahl Tetaniesymptome auf Die Entstehung dieser Starform auf der Basis der Hypocalcämie bzw Tetanie ist daher sehr wahrscheinlich

Die Ausbildung von Geschwüren im Intestinaltrakt bei experimenteller Vergiftung mit Parathormon wie bei parathyreopriver Tetanie und die Beziehungen zu chronischen Magenerkrankungen und der Tetanie haben auch an eine Beteiligung der Nebenschilddrüse in der *Ulcusgenese* denken lassen Aber auch hier haben die Untersuchungen des Kalkstoffwechsels in der Mehrzahl der

mitgeteilten Falle keine eindeutigen Abweichungen ergeben Über erfolgreiche Behandlung mit Parathormon ist zwar gelegentlich berichtet worden doch besagt dies naturlich nichts fur die ursachliche Bedeutung einer Hypofunktion der Epithelkorperchen in der Krankheitsgenese

Zusammenfassend durfen wir also sagen daß eine große Zahl der verschiedensten Krankheitsbilder gewisse klinische Zeichen aufweist die an eine Storung der Epithelkorperchen denken laßt In keiner der angefuhrten Krankheiten — die Aufzahlung ist noch keineswegs vollständig — wird man aber die Mitbeteiligung der Nebenschilddrüse als erwiesen betrachten Es fehlen abgesehen von

Symptome die in diesem
Hinweise fur eine Storung
n diesem Zusammenhang
Grenzwerte die wir noch

in den Bereich der Norm rechnen, und den wenigen Zahlen, die wir als pathologisch bezeichnen durfen steht die Mehrzahl normaler Werte gegenuber Auch die therapeutischen Erfolge, die die Entfernung der Epithelkorperchen oder die Parathormon bzw A T 10 Behandlung aufzuweisen haben besagen nichts fur die Bedeutung der Epithelkorperchen im Krankheitsgeschehen

Diese Erorterungen sollen lediglich vor voreiligen Schlussen bezuglich der Pathogenese vieler noch heute unklarer Krankheitsbilder warnen Anders mussen wir uns verhalten gegenuber den zweifellos vorhandenen praktischen Erfolgen Hier muß offen zugegeben werden, daß die von ernsthaften Autoren berichteten Erfahrungen uber die Erfolge bei operativer Entfernung der Epithelkorperchen bei Sklerodermie, chronischen Arthritiden, Nierensteinen und anderen oben aufgeführten Krankheiten so gut sind daß ein derartiger Eingriff bei richtiger und vorsichtiger Indikationsstellung heute als gerechtfertigt angesehen werden kann insbesondere auch deswegen weil es sich um einen relativ leichten Eingriff handelt und die erwahnten Krankheiten alle durch andere therapeutische Maßnahmen nicht bzw nur sehr unvollkommen zu beeinflussen sind

Die Thymusdrüse und ihre Krankheiten.

A. Anatomie.

An der Thymus unterscheiden wir einen Mark und einen Rindenteil Die Rinde enthält reichlich Rundzellen vom Charakter der Lymphocyten In allen Teilen der Druse findet sich ein feinmaschiges Reticulum das in der Mark ub tanz stark uberwiegt Auch eosinophile Zellen kommen in kleineren Mengen regelmäßig vor In dem Mark finden wir die fur das Organ charakteristischen HASSALLschen *Körperchen* die nach Ansicht der meisten Autoren aus den Reticulumzellen durch exzentrisch fortschreitende Vergroßerung entstehen Die HASSALLschen Körperchen erreichen meist eine Große von 50 μ Sie können jedoch auch erheblich größer werden Die Rundzellen des Rindenanteils sind Lymphocyten Nur DUSTIN sieht sie als spezifische Zellen an die er als Thymocyten bezeichnet Die Ahnlichkeit der Rinde mit dem lymphatischen Apparat erstreckt sich auch auf das Verhalten gegenuber Röntgenstrahlen Tuscheinjektionen und serologischen Reaktionen Nur bei Krankheiten zeigt die Thymusrinde ein von den Lymphdrusen abweichendes Verhalten

In neuerer Zeit hat WEISS uber morphologische Untersuchungen an der Thymus berichtet die wenn sie eine Bestätigung erfahren zu einer ganz anderen Auffassung uber den Aufbau des Organs fuhren mussen Nach WEISS ist

die Druse so mit Lymphocyten uberladen daß ihre wahre Struktur fast unkenntlich ist Nur beim Erwachsenen laßt sie sich erkennen Hier beschreibt WEISE einzelne im Mark gelegene Tubuli die meist zu mehreren zusammen gelagert sind und deutliche Zeichen einer sekretorischen Tatigkeit erkennen lassen Die HASSALLschen Korperchen sind nach ihm nur zugrunde gegangene Tubuli Jeder Tubulus steht mit einem Lymphgefaß in Verbindung daß das Sekret abfuhrt Nach HAMMAR handelt es sich bei diesen Gebilden aber nur um mit Epithel ausgekleidete Hohlraume wie man sie in der Altersthymus gar nicht so selten zu sehen bekommt

Die *Großenverhaltnisse* des Organs die fruher zu mancherlei irrigen Vorstellungen gefuhrt haben sind von HAMMAR eingehend untersucht worden und durften heute auf Grund dieser Untersuchungen als endgultig geklart gelten Das Thymusgewicht ist auch in der Norm sehr starken Variationen unterworfen Es steigt bis zur Pubertät an Dieser Gewichtsanstieg beruht auf einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes Nach der Pubertat setzt sich die Zunahme des Zwischengewebes unter gleichzeitiger starker Fettanlagerung fort Die Rinde unterliegt zuerst einer Ruckbildung erst spater folgt das Mark Die HASSALLschen Korperchen vermindern sich ebenfalls und verschwinden schließlich ganz so daß in vorgeschrittenem Alter histologisch kaum noch etwas von dem Organ nachzuweisen ist

Außer dieser Altersinvolution kennen wir noch eine akzidentelle Involution Diese kommt als Folge von Unterernährung nach Infektionen, nach Rontgenbestrahlung in der Graviditat und mit den Jahreszeiten zur Beoachtung Diese Involution entwickelt sich in ahnlicher Weise wie die physiologische Die Lymphocyten der Rinde wandern aus oder sterben ab In den Reticulumzellen treten Fettkorperchen auf Die HASSALLschen Korperchen zeigen eine zahlenmaßige Abnahme und eine Verminderung ihrer Große Nur bei dem Infektionstyp gehen eine Vermehrung und Hypertrophie der Verminderung voraus Die Faktoren die auf das Parenchym und die HASSALLschen Korperchen einwirken sind verschiedener Natur Die Graviditatsinvolution ist auch fur den Menschen nachgewiesen Die Saisoninvolution ist in erster Linie von den winterschlafenden Tieren bekannt aus rontgenologischen Studien von SCHÖNFELD ist es wahrscheinlich daß sie auch fur den Menschen gilt SCHÖNFELD fand in 4 von 5 Fallen einer an sich symptomlosen Vergroßerung des Organs bei Kindern im Fruhjahr eine Zunahme

Von Thymushyperplasie sprechen wir dann wenn das Organ die heute als Norm anerkannte Große uberschreitet Ein besonderes histologisches Kriterium fur diesen Zustand gibt es nicht Die Involution ist vorzugsweise ein Prozeß die Hyperplasie ein Zustand (HAMMAR) Die Beurteilung wann eine wirkliche Hyperplasie vorliegt ist sehr schwierig Es ist nicht mit der Feststellung einer Zunahme [illegible]
entwickelt [illegible]
ermittelt [illegible]
die Hyper [illegible]
und bei [illegible]
thymico lymphaticus wird spater noch zu berichten sein Die Thymushyperplasie ist in erster Linie wieder die Folge des Lymphocytenreichtums die Zahl der HASSALLschen Korperchen beeinflußt die Größe des Organs nur wenig HAMMAR hat erst kurzlich darauf hingewiesen daß Thymushyperplasie nicht gleichbedeutend ist mit Hyperthymie

Dies sind in Kurze die wichtigsten anatomischen Daten Da sie die einzig wirklich zuverlassigen Unterlagen darstellen die wir uber das Organ besitzen

in ihrem Ausmaß verschieden Carnivore zeigen im allgemeinen einen schwereren Diabetes als Herbivore

Insulin ist in der Lage die gesamte Stoffwechselstorung zu beheben Die *vermehrte Verbrennung von Eiweiß* und die *unvollkommene Verbrennung der Fette* hangen also auf das engste mit der Storung im Kohlenhydratstoffwechsel zusammen Die Zufuhr von Insulin in moglichst kleinen und haufigen Dosen macht die pankreaslosen Tiere wieder vollig normal Sie konnen mit Hilfe von Insulin unbegrenzt am Leben erhalten werden

III. Vorkommen von Insulin.

Insulin ist in dem Pankreas aller Wirbeltiere vorhanden Es besteht kein Anhaltspunkt dafur daß es sich chemisch bei den verschiedenen Tieren voneinander unterscheidet Daher ist Insulin jeder Tierart fur die Behandlung des menschlichen Diabetes geeignet Im menschlichen Pankreas hat man etwa 150 E festgestellt Im Organismus wird es relativ rasch vernichtet In der Pankreasvene laßt es sich in erhohter Menge nachweisen im peripheren Blut wird es rasch zerstort Di
den Verhalt
Transfusion
BOLLER UL
1—2 Einheiten Insulin enthalten waren Der Insulinnachweis in der Leber, im *Muskel oder* in dem Harn ist nicht gegluckt Beim Embryo setzt die Insulinproduktion dann ein wenn die ersten Inselzellen auftreten Beim Kuken ist dies nach den interessanten Befunden von NEEDHAM am 11 Lebenstage der Fall Bis zu diesem Lebenstag ist beim Kuken Glykogen außerhalb des Korpers *nachweisbar die freie Glukose im Embryo steigt langsam an der Fettgehalt ist* sehr gering Am 11 Lebenstag mit der Entwicklung der Inseln andern sich diese Verhaltnisse schlagartig Das Leberglykogen steigt steil an der Glykogengehalt außerhalb des Embryos geht zuruck ebenso die freie Glukose im Embryo der Fettgehalt nimmt zu *Insulin passiert auch die Placenta Wir wissen von Beob*achtungen bei Menschen daß das Pankreas des wachsenden Kindes vikariierend fur das Pankreas der Mutter eintreten kann und sogar die Zeichen einer Hyperplasie der Inselzellen nachweisbar sind Im Pflanzenreich kommen insulinahnliche Stoffe vor die als Glykogenine bezeichnet werden aber weder in ihrer biologischen Wirkung noch in ihrer chemischen Struktur mit Insulin gleichgesetzt werden konnen

IV. Die Wirkungen des Insulins.

Die Injektion von Insulin fuhrt zu einem Abfall des Blutzuckers dessen Ausmaß mit der Dosis in einer Beziehung steht Starker und plotzlicher Sturz
ır Ausschuttung von
ıkose Der Vorgang
der Glykogenaufbau
egenwart von Insulin
ı weiter daß Insulin
spunkt des Hormons
entfernung glykogen
eich Nur der Herz
stgestellt daß er bei
ykogengehalt bei In
gen von BRENTANO

führt Insulin direkt zu einer Verschiebung des Glykogens von der Leber zur Muskulatur Adrenalin wirkt entgegengesetzt das wird durch neuere Untersuchungen von BRIDGE bestätigt Injiziert man einem Versuchstier Glukose so werden 62% als Glykogen in der Leber abgelagert Mit einer zusätzlichen

Muskel und zu einer Speicherung in der Leber Daraus erklärt sich die bekannte Tatsache, daß die Leber des Diabetikers keineswegs immer an Glykogen verarmt ist, sondern mitunter sogar einen hohen Glykogengehalt aufweist Nach Entfernung der Leber verschwindet der Zucker bei Anwesenheit von Insulin rascher aus dem Blut als vorher Außer dem mit der Nahrung zugeführten Zucker ist die bei der Muskeltätigkeit entstehende Milchsäure eine weitere Quelle des Glykogens Auch die Bildung des Glykogens aus Milchsäure wird durch Insulin gefördert Nach den interessanten Befunden von KREBS und JOHNSON scheint dem Insulin auch eine Aufgabe in dem Citronensäurezyklus zuzukommen Die Autoren fanden den Sauerstoffverbrauch des Muskels nach Zusatz von Citrat und Insulin gesteigert Auf den Vorgang der Glykoneogenie d h der Bildung von Zucker aus Eiweiß und Fett, wie er im diabetischen Organismus eine bedeutende Rolle spielt wirkt Insulin im hemmenden Sinne ein Nach CORI und Mitarbeitern hebt Insulin die durch Nebennierenrinden und Hypophysenvorderlappenextrakt bewirkte Hemmung der Phosphorylase wieder auf (s S 37)

V. Steuerung der Insulinabgabe.

Die Glykogenbildung in der Leber und Muskulatur und der Abbau des Glykogens zu Zucker unterliegen einem sehr komplizierten hormonal nervösen

den erhöhten Blutzucker für kurze Zeit ein etwas niedrigerer Blutzucker folgt, eine *hypoglykämische Nachschwankung* Gibt man in dieser Phase erneut Zucker so findet kein oder nur ein sehr geringfügiger Wiederanstieg des Zuckers statt da noch genügend Insulin vorhanden ist um auch diesen Zucker zu verarbeiten (Staubeffekt) Ob der erhöhte Blutzucker direkt oder indirekt die Ausschüttung des Insulins veranlaßt ist noch nicht ganz geklärt ersteres ist aber wahrscheinlicher Eine Entnervung des Pankreas oder die Implantation der Drüse an einem anderen Ort ändern an der Blutzuckerregulation nichts ZUNZ und LA BARRE haben durch sehr sinnreiche Versuche mit gekreuzter Zirkulation an mehreren

offen ist Als hormonaler Antagonist wirkt das Adrenalin Adrenalin fördert die Glykogenolyse und hemmt die Glykogenbildung Ob das Adrenalin aber an der Regulation des Blutzuckers abgesehen von extremen Bedingungen beteiligt ist muß als durchaus fraglich hingestellt werden da die in dem Blut vorhandenen Adrenalinmengen viel zu gering sind um Wirkungen auf den Blutzucker und Glykogenbestand der Leber zu entfalten (s S 281) Die meisten Untersucher lassen sich in ihren Schlußfolgerungen allzusehr durch die Wirkungen

in ihrem Ausmaß verschieden Carnivore zeigen im allgemeinen einen schwereren Diabetes als Herbivore

Insulin ist in der Lage die gesamt —
vermehrte Verbrennung von Eiweiß und
hangen also auf das engste mit der S
sammen Die Zufuhr von Insulin in
macht die pankreaslosen Tiere wieder
Insulin unbegrenzt am Leben erhalten werden

III. Vorkommen von Insulin.

Insulin ist in dem Pankreas aller Wirbeltiere vorhanden Es besteht kein Anhaltspunkt dafur, daß es sich chemisch bei den verschiedenen Tieren voneinander unterscheidet Daher ist Insulin jeder Tierart fur die Behandlung des menschlichen Diabetes geeignet Im menschlichen Pankreas hat man etwa 150 E festgestellt Im Organismus wird es relativ rasch vernichtet In der Pankreasvene laßt es sich in erhohter Menge nachweisen im peripheren Blut wird es rasch zerstort Die Tagesproduktion an Insulin laßt sich schwer angeben da sie ganz den Verhaltn
Transfusion
BOLLER Ui
1—2 Einheiten Insulin enthalten waren Der Insulinnachweis in der Leber im Muskel oder in dem Harn ist nicht gegluckt Beim Embryo setzt die Insulinproduktion dann ein wenn die ersten Inselzellen auftreten Beim Kuken ist dies nach den interessanten Befunden von NEEDHAM am 11 Lebenstage der

Verhaltnis halt
außerhalb der
Fettgehalt eob
achtungen bei Menschen daß das Pankreas des wachsenden Kindes vikariierend fur das Pankreas der Mutter eintreten kann und sogar die Zeichen einer Hyperplasie der Inselzellen nachweisbar sind Im Pflanzenreich kommen insulinahnliche Stoffe vor die als Glykogenine bezeichnet werden aber weder in ihrer biologischen Wirkung noch in ihrer chemischen Struktur mit Insulin gleichgesetzt werden konnen

IV. Die Wirkungen des Insulins.

Die Injektion von Insulin fuhrt zu einem Abfall des Blutzuckers, dessen
plotzlicher Sturz
Ausschuttung von
e Der Vorgang
Glykogenaufbau
zur rechten Zeit und in dem erforderlichen Maße nur bei Gegenwart von Insulin moglich Aus Versuchen an uberlebender Leber ergibt sich weiter daß Insulin den Glykogenabbau hemmt Ein weiterer wichtiger Angriffspunkt des Hormons liegt in der Muskulatur Der durch Hunger oder Pankreasentfernung glykogenarm gemachte Muskel wird durch Insulin wieder glykogenreich Nur der Herzmuskel macht hiervon eine Ausnahme ja es wurde sogar festgestellt, daß er bei Insulinmangel an Glykogen zunimmt und daß sich sein Glykogengehalt bei Insulingaben wieder normalisiert Nach den Untersuchungen von BRENTANO

führt Insulin direkt zu einer Verschiebung des Glykogens von der Leber zur Muskulatur Adrenalin wirkt entgegengesetzt, das wird durch neuere Untersuchungen von BRIDGE bestätigt Injiziert man einem Versuchstier Glukose, so werden 62% als Glykogen in der Leber abgelagert Mit einer zusätzlichen kleinen Dosis von Insulin sind es nur noch 32% mit einer größeren 13% Das Muskelglykogen verhält sich entgegengesetzt Die entsprechenden Zahlen lauten 48, 68 und 78% Insulinmangel führt zu einer Verminderung des Glykogens im

fernung der Leber verschwindet der Zucker bei Anwesenheit von Insulin rascher aus dem Blut als vorher Außer dem mit der Nahrung zugeführten Zucker ist die bei der Muskeltätigkeit entstehende Milchsäure eine weitere Quelle des Glykogens Auch die Bildung des Glykogens aus Milchsäure wird durch Insulin gefördert Nach den interessanten Befunden von KREBS und JOHNSON scheint dem Insulin auch eine Aufgabe in dem Citronensäurezyklus zuzukommen Die Autoren fanden den Sauerstoffverbrauch des Muskels nach Zusatz von Citrat und Insulin gesteigert Auf den Vorgang der Glykoneogenie, d h der Bildung von Zucker aus Eiweiß und Fett wie er im diabetischen Organismus eine bedeutende Rolle spielt wirkt Insulin im hemmenden Sinne ein Nach CORI und Mitarbeitern hebt Insulin die durch Nebennierenrinden und Hypophysenvorderlappenextrakt bewirkte Hemmung der Phosphorylase wieder auf (s S 37)

V. Steuerung der Insulinabgabe.

Die Glykogenbildung in der Leber und Muskulatur und der Abbau des Glykogens zu Zucker unterliegen einem sehr komplizierten hormonal nervösen Regulationsmechanismus dessen eine Komponente das Insulin ist Die Bildung

den erhöhten Blutzucker für kurze Zeit ein etwas niedrigerer Blutzucker folgt, eine *hypoglykämische Nachschwankung* Gibt man in dieser Phase erneut Zucker, so findet kein oder nur ein sehr geringfügiger Wiederanstieg des Zuckers statt, da noch genügend Insulin vorhanden ist um auch diesen Zucker zu verarbeiten (Staubeffekt) Ob der erhöhte Blutzucker direkt oder indirekt die Ausschüttung des Insulins veranlaßt ist noch nicht ganz geklärt ersteres ist aber wahrscheinlicher Eine Entnervung des Pankreas oder die Implantation der Drüse an einem anderen Ort ändern an der Blutzuckerregulation nichts ZUNZ und LA BARRE haben durch sehr sinnreiche Versuche mit gekreuzter Zirkulation an mehreren

an der Regulation des Blutzuckers abgesehen von extremen Bedingungen, beteiligt ist muß als durchaus fraglich hingestellt werden, da die in dem Blut vorhandenen Adrenalinmengen viel zu gering sind um Wirkungen auf den Blutzucker und Glykogenbestand der Leber zu entfalten (s S 281) Die meisten Untersucher lassen sich in ihren Schlußfolgerungen allzusehr durch die Wirkungen

auf das in der Zona reticularis und dem Mark zum Teil aus wandlungslosen Bluträumen besteht Die Gefäße des Rinden und Markabschnittes sammeln sich zum größten Teil in der Vena centralis Zu einem kleinen Teil bestehen Verbindungen zu den Milz Pankreas und Leberkapselvenen (KUTSCHERA AICHBERGEN) Durch diese Verbindung gelangt ein Teil des Blutes in die Pfortader während die Zentralvene rechts in die Vena cava und links in die Vena renalis einmündet An der Zentralvene findet sich ein starker Muskelwulst der wohl in der Lage ist den Blutabfluß zu drosseln Die Nebennieren sind das am besten mit Blut versorgte Organ des menschlichen Körpers

Die ner–
Vagus das
dem Gang
[illegible]

lassen und die Vermutung nahegelegt daß hier eine Sekretion direkt in die Nervenbahn hinein erfolgen kann (LICHTWITZ)

Bei den meisten Säugetieren und dem Menschen finden sich nicht selten *akzessorische Nebennieren* Sie bestehen nur aus Rindengewebe und liegen in dem Nierenfett sowie im Abdomen besonders in der Nähe der Sexualdrüsen Sie sollen nach GROLLMANN in ihrem Aufbau etwas von dem Rindenteil der Drüse abweichen

An der *Rinde* unterscheiden wir die Zona glomerulosa fasciculata und reticularis Die Zona glomerulosa besteht aus einer 2—3reihigen Schicht kleiner rundlicher *Zellen mit einem sehr chromatinreichen Kern* *Die* Fasciculata die den Hauptanteil der Rinde ausmacht setzt sich aus Strängen großer Zellen mit einem hellwabigen Protoplasma zusammen Die Zona reticularis ist wieder schmaler und zeigt kleine Zellen in regelloser netzförmiger Anordnung

Nach den Studien BACHMANNs zeigen die Zellen der Zona fasciculata eine ganz unregelmäßige Anordnung besonders in der Grenzzone Es besteht kein Anhaltspunkt dafür daß hier ein einheitliches alle 3 Zonen umgreifendes Röhrensystem wie es als Epinephron von v LUCADOU beschrieben worden ist besteht

Besonders auffallend ist der Gehalt der Rinde an fettfärbbaren Substanzen bei denen es sich im wesentlichen um Cholesterin und Cholesterinester handelt Über die Bedeutung dieser Lipoide die sich auf Grund histochemischer Methoden überwiegend in den oberen zwei Dritteln der Zona fasciculata nur selten in der Zona reticularis und nie in der Zona glomerulosa oder dem Mark finden ist nichts Sicheres bekannt aber sehr viel vermutet worden Die chemische Analyse hat im Gegensatz zu den histochemischen Methoden einen besonders reichlichen Gehalt des Markes an freiem Cholesterin ergeben während Cholesterinester sich auf Mark und Rinde ziemlich gleichmäßig verteilen Schlußfolgerungen aus den mit histochemischen Methoden gewonnenen Ergebnissen sind daher kaum möglich Der auffallende Befund läßt daran denken daß die Lipoide mit der inkretorischen Funktion des Organs in einem gewissen Zusammenhang stehen zumal Beziehungen zwischen Cholesterinstoffwechsel und Nebennierenrinde experimentell sichergestellt sind

Die *Marksubstanz* besteht aus großen scheinbar unregelmäßig angeordneten, polygonalen Zellen, die von einem feinen Reticulum umgeben sind. Der Kern der Zellen ist groß und bläschenförmig. Die Markzellen zeigen einen starken und für sie charakteristischen Gehalt an chromfärbbaren Substanzen (chromaffines Gewebe). Chromfärbbarkeit wie Vacuolengehalt sind einem nicht unerheblichen Wechsel unterworfen und sollen der morphologische Ausdruck für die Bildung des Adrenalins sein. Geringe Chromierbarkeit und starker Vacuolengehalt werden als Zeichen einer vermehrten Adrenalinbildung angesprochen (STAEMMLER). Das Nebennierenmark ist nur ein Teil des sog. chromaffinen Systems, zu dem außer dem Mark die Paraganglien des Sympathicus gehören.

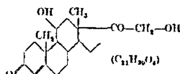
Die enge anatomische Nachbarschaft von Nebennierenrinde und Mark bei allen höheren Wirbeltieren wurde von vielen Autoren wegen der entwicklungsgeschichtlichen und funktionellen Verschiedenheiten nur als ein Zufallsprodukt betrachtet. TRENDELENBURG prägte den oft zitierten Vergleich zwischen Schilddrüse und Nebenschilddrüse, bei dem nur übersehen wurde, daß zwischen diesen

B. Physiologie.

I. Die Nebennierenrinde.

a) Chemie der Rindenhormone. Nachdem ROGOFF und STEWARDT 1927 und SWINGLE und PFIFFNER 1929 ein Verfahren zur Herstellung von wirksamen Nebennierenrindenextrakten ausgearbeitet hatten, hat sich die chemische Forschung sehr intensiv mit dem Problem der chemischen Konstitution der bzw.

Substanzen isoliert, die alle zu den Steroiden gehören und in ihrem Aufbau mit



STEIN isoliert und als Corticosteron bezeichnet. Er hat vorstehende Konstitutionsformel. Das Corticosteron wurde lange Zeit als das „Rindenhormon" angesehen. Amerikanische Forscher (KUIZENGA, INGLE, BRITTON u. a.) zeigten jedoch, daß es eine ganze Reihe von Steroiden in der Nebenniere gibt, die biologisch aktiv sind und mit verschiedenen Testmethoden ausgewertet differierende Wirkungen entfalten. Sehr bemerkenswert und von praktischer Bedeutung ist die Tatsache, daß außer den Steroiden auch eine amorphe Fraktion aus der Nebenniere, namentlich im Überlebenstest, sehr wirksam ist. BRITTON und

Kline zeigten z B daß bei der nebennierenlosen Katze 20—50 mg Desoxy corticosteron 20—50 ccm Rindenextrakt *unterlegen sind* Um was fur Sub stanzen es sich bei der amorphen Fraktion handelt, ist *noch ungeklart* Die nachstehende Tabelle zeigt nach Ingle die 6 Steroide und ihre verschiedenen Wirkungen, auf die spater noch eingegangen werden soll

Tabelle 11 Die ungefahre quantitative Wirkung der bekannten aktiven Prin zipien der Nebennierenrinde fur 4 verschiedene Wirkungseffekte[1] (nach Ingle)

Steroid	*Erhaltung des Lebens*	*Elektrolyt stoffwechsel*	*Arbeits leistung*	*Kohlenhydrat stoffwechsel*
Corticosteron	2	2	3	3—4
11 dehydrocorticosteron	2	2	2	2—4
17 *hydroxy* 11 dehydrocorticosteron	1—3	Na Ausscheidung ?	4	4
17 hydroxycorticosteron	1—3	Na Ausscheidung ?	4	4
11-desoxycorticosteron	4	4	1	1
11-desoxy 17 hydrocorticosteron	1—2	?	0—1	0—1
amorphe Fraktion	4	?	1—2	?

[1] Geringe Wirksamkeit = 1, starke 4

Außer diesen Steroiden fand Reichstein noch eine im Hahnenkammtest *wirksame Substanz die er als Adrenosteron bezeichnete sowie oestrogen wirk same* Fraktionen

b) Die Folgen der Nebennierenentfernung Die Nebennierenrinde ist ein lebenswichtiges Organ *Nebennierenlose Tiere* sterben innerhalb weniger Tage soweit die Anwesenheit von akzessorischem Gewebe das rasch hypertrophiert den Tod nicht verhindert Die Symptome unter denen die Tiere zugrunde gehen sind sehr charakteristisch Zuerst verweigern sie die Nahrung und werden trage und langsam dann stellen sich
Muskelschwache ein mitunter auch
Stuhle Der Blutdruck sinkt ab Die
vermindert und die Korpertemperatu
temperatur sind die Tiere nicht in der Lage ihre Korpertemperatur konstant zu halten In einem komatosen Zustand mitunter mit Krampfen endet dann das Leben Die ganzen Erscheinungen spielen sich sehr *dramatisch innerhalb von* 12—24 Stunden ab Bei der Autopsie finden sich eine starke Blutfulle des In testinaltraktes und nicht selten blutige Ulcerationen In der Leber wurden Nekrosen beobachtet in der Niere Fettablagerungen und Hyperamie Neben den gleich zu besprechenden schweren Stoffwechselstorungen ist der Tod der Tiere auch durch toxi
lo er Tiere wie *ren*
injiziert zu sch ken
Hypertrophie der Nebennierenrinde fuhrten

Ein Kardinalsymptom der Nebenniereninsuffizienz ist die allgemeine Hin falligkeit und *Muskelschwache* Auch der isolierte Muskel *nebennierenlo er Tiere zeigt eine* deutlich erhohte Ermudbarkeit und verminderte Arbeitsleistung Der Glykogengehalt der Mu keln solcher Tiere ist nach erschopfender Arbeit starker reduziert als in der Norm der Milchsauregehalt deutlich vermehrt Ein weiteres charakteri ti ches Symptom besonders der menschlichen Erkrankung

ist der erniedrigte Blutdruck. Es lag nahe, dieses Symptom mit einer verminderten Adrenalinabgabe in Zusammenhang zu bringen, doch hat es sich gezeigt, daß Rindenhormonzufuhr, wenn auch nicht im akuten Versuch, so doch bei längerer Versuchsdauer den Blutdruck wieder normalisiert, während Adrenalin von der akuten Wirkung abgesehen, ohne Einfluß bleibt.

Besonders eingehend wurden in den letzten Jahren die schweren *Stoffwechselstörungen* bei Nebenniereninsuffizienz studiert. Wir finden Änderungen in dem Mineralhaushalt des Blutes (LOEB, HARROP, POPOFF), dem Wasserhaushalt und dem Kohlenhydratstoffwechsel (BRITTON und SILVETTE).

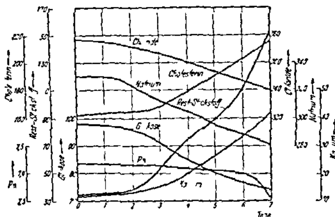


Abb. 67. Änderung in der Blutzusammensetzung bei Nebenniereninsuffizienz. Die Kurven wurden an Hunden gewonnen, die 7 Tage nach Nebennierenentfernung ohne Therapie zugrunde gingen. Alle Werte mit Ausnahme der pH-Werte bedeuten Milligramm-Prozent. (Nach GROLLMANN.)

Der Gehalt des Blutes an Kochsalz und Natrium sinkt bei nebennierenlosen Tieren ab. Im Harn wird Kochsalz zunächst vermehrt, später vermindert abgegeben. Der Gehalt des Blutes an Kalium und Magnesium steigt an (KENDALL und ALLERS u. a.). Das Verhältnis von Na:K verschiebt sich also erheblich

[illegible]

zurück bis zur Anurie. Die Bluteindickung führt zu einer relativen Polyglobulie und zu einer vermehrten Viscosität. Auch die zirkulierende Blutmenge ist vermindert. Diese Änderungen der Blutbeschaffenheit bedingen ihrerseits eine verstärkte Belastung des Kreislaufes und können eine Herzinsuffizienz auslösen. Das Verhalten der Blutbestandteile und ihre zeitliche Entwicklung werden sehr schön durch beifolgendes Diagramm nach GROLLMANN dargestellt (s. Abb. 67). Trotz dieser tiefgreifenden Änderungen der ionalen Verhältnisse des Blutes

ähnlichen Bild führen Es ist nicht klar ob diese Wirkungen des Hormons auf die Ausscheidung auf einem direkten Angriffspunkt in den Nieren beruht Es kann auch sein daß es nur eine sekundäre Wirkung ist die mit den Wirkungen auf den Kohlenhydrat und Eiweißstoffwechsel zusammenhängt so wie VERZAR es vermutet

Die markantesten Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel werden von den an C 11 oxydierten *Steroiden* d h also vom *Corticosteron dem 11-dehydro* corticosteron dem 17 hydroxy 11 dehydrocorticosteron und dem 17 hydroxy corticosteron ausgelöst Bei der Nebenniereninsuffizienz finden wir eine Verminderung der Kohlenhydrate des Blutes und der Gewebe und bei Injektion von wirksamen Steroiden einen höheren Gehalt des Blutes an Zucker und der Gewebe an Glykogen als der Norm entspricht Die Frage womit diese Veränderungen zusammenhängen ist schwierig zu beantworten Die Hypothese von VERZAR wie seine Befunde über die selektive Resorption der Zucker die mit einer Phosphorylierung bestimmter Zucker und einer Störung dieses Vorganges bei Nebenniereninsuffizienz zusammenhängt konnte von amerikanischen Autoren nicl
in c
im
Cor
lösung durchspült wurde eine eindeutige Beschleunigung des Vorganges der Glykogenablagerung wenn Rindenextrakt zugefügt wurde Es wurde weiter ermittelt daß die Glykogenolyse durch Rindenextrakt gehemmt wurde Auch dieser Vorgang ließ sich an der überlebenden und isolierten Leber nachweisen Die Neoglykogenie aus Eiweiß wird durch Rindenextrakte gefördert und ist beim nebennierenlosen Tier gehemmt Es ist möglich daß die Rindenhormone direkt auf die Umwandlung des Gewebeeiweißes in Aminosäuren einwirken oder die Desaminierung der Aminosäuren fördern In welcher Weise sich diese Wirkung vollzieht ist noch nicht geklärt Es ist eine Einwirkung auf die verschiedenen Stufen dieser Umsetzungen in Betracht gezogen worden so auf die Spaltung des Gewebeeiweißes zu Aminosäuren auf die Desaminierung der Aminosäuren wie auf c
säuren Für alle
Anhaltspunkte

der Kohlenhydrate indem sie deren Oxydation hemmen Es bestehen weiter hemmende Wirkungen auf das Insulin der Mechanismus dieser Wirkung ist aber noch durchaus unklar Vielleicht daß die Befunde von CORI und Mitarbeitern
...r wird durch
wieder völlig
...tigem Zusatz
...enverderlappenextrakt
...igten
...ängig
Neben
selben
...r von
...ohl es

weder mit den Gesamtextrakten noch mit den Steroiden jemals gelungen ist, wie mit Hypophysenvorderlappenextrakten einen Diabetes zu erzeugen Die

Adrenalektomierte Tiere zeigen eine verminderte Fettresorption, die von VERZÁR auch mit der ungenügenden Phosphorylierung in Zusammenhang gebracht wurde Aber auch diese Befunde von VERZÁR konnten von STILLMAN und Mitarbeiter durch Untersuchungen mittels radioaktiven Phosphors nicht bestätigt werden Die Befunde von VERZÁR, daß bei nebennierenlosen Tieren durch die bekannten Gifte keine Leberverfettung erzeugt werden kann, wurden bestätigt Ein Einfluß der Rindenhormone auf die Ketonkörperbildung konnte nicht ermittelt werden

A
beso
über
erho
die

Damit sind die wichtigsten Befunde über die Beziehungen der 6 wirksamen Steroide, wie sie besonders in den letzten Jahren von amerikanischen Autoren erarbeitet worden sind, in großen Zügen aufgezählt Es ist einstweilen noch nicht möglich ein klares Bild von dem Angriffspunkt und der Wirkungsweise der Rindenhormone zu gewinnen und eine Theorie darauf zu gründen Der an sich interessante und beachtenswerte Versuch VERZÁRs alle bekannten Wirkungen der Rindenhormone einem Hormon zuzuschreiben und von einer Hauptwirkung

Muskel ausgegangen Er schloß daß auch beim nebennierenlosen Tier die Phosphorylierungen gestört seien und baute darauf seine Theorie weiter auf mit deren Hilfe es möglich war alle Ausfallserscheinungen bei Nebennierenrindenausfall zu erklären Nachdem aber jetzt nachgewiesen wurde daß weder die selektive Resorption der Zucker noch die Phosphorylierung bei der Resorption der Fette beim nebennierenlosen Tier geschädigt sind sind damit die beiden wesentlichen Stützen der Theorie erschüttert so daß es sich erübrigt hier noch weiter darauf einzugehen

d) Steuerung der Inkretabgabe Die Inkretbildung und Abgabe der Nebennierenrinde wird

System gesteuert

das corticotrope H

physe sind besonde

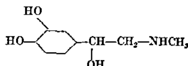
Rindenatrophie beim Anencephalus mit gleichzeitiger Bildungsstörung der Adenohypophyse ist die Nebennierenrinde immer atrophisch und auch bei der SIMMONDSschen Krankheit werden im Gegensatz zu der Akromegalie und dem Morbus Cushing kleine Nebennieren gefunden Auch bei primären Erkrankungen der Nebennierenrinde und bei der ADDISONschen Krankheit finden sich histologische Änderungen in den basophilen Hypophysenzellen Auch in experimenteller

Hinsicht liegt eine ganze Reihe von Befunden vor, die alle auf diese Wechselwirkungen hinweisen. Die Ähnlichkeit des Symptomenbildes zwischen Morbus Cushing und Interrenalismus sind dadurch bedingt, daß in beiden Krankheitsbildern eine Hyperfunktion der Rinde vorliegt, das eine Mal primär, das andere Mal sekundär. Die Funktion der Nebennierenrinde wird also ähnlich wie die der Keimdrüse und die der Schilddrüse durch die Hypophyse gesteuert (s. S. 33). Nach RIML gibt es noch einen besonderen Stoff, den „Nebennierenreizstoff", der die Cortinabgabe fördert. Dieser Stoff entsteht im Blut, wenn zu wenig Rindenhormon vorhanden ist. Er wirkt als Reiz zur Cortinausschüttung

bei dem Nebennierenzwergwuchs an, daß für eine ungestörte Rindenfunktion auch Impulse von seiten des vegetativen Nervensystems erforderlich sind und daß die Rinde auch ihrerseits die lebenswichtigen Zentren beeinflußt.

II. Nebennierenmark.

a) Chemie. Das in dem Nebennierenmark gebildete Hormon, Adrenalin, wurde bereits 1901 von TAKAMINE aus der Nebenniere isoliert und 1904 von STOLZ synthetisch dargestellt. Es läßt sich chemisch durch Farbreaktionen (Grünfärbung mit Eisenchlorid, Braunfärbung mit Kaliumbichromat) nachweisen. Es hat die nebenstehende Formel.



Der Gehalt der Nebenniere an Adrenalin beträgt beim Menschen etwa 8 mg. Es findet sich auch in dem übrigen chromaffinen System. Adrenalin hat ein asymmetrisches C-Atom und ist optisch aktiv. Die l-Form kommt in den Neben

Oxydation, die an dem Auftreten einer Rotfärbung kenntlich ist. Blut stabilisiert trotz seiner Reaktion das Adrenalin (MAIWEG). Wahrscheinlich wirken Glutathion, Cystein und Ascorbinsäure als Stabilisatoren. Das Hydrochlorid des Adrenalins ist relativ stabil und liegt in den Handelspräparaten vor. Die Bildung des Adrenalins im Organismus ist noch nicht sicher geklärt. Die *Ausgangssubstanz ist wahrscheinlich Tyrosin*. Nach SCHULER und WIEDEMANNs allerdings nicht in vollem Umfang bestätigten Untersuchungen entsteht durch Decarboxylierung in den Nieren aus Tyrosin Tyramin und aus diesem in den Nebennieren das Adrenalin. Als weitere Muttersubstanz des Adrenalins kommt

Versuchen von

durch ein spezi

Addison wurden

also Folge einer gestörten Adrenalinbildung sein, eine Anschauung, die zum mindesten in dieser Form heute nicht mehr aufrechterhalten werden kann, da der Einfluß der Rinde und der Ascorbinsäure auf die Pigmentationen erwiesen ist.

b) Bildung und Abbau. Nach einer bereits von KNOOP geäußerten These kommt als Muttersubstanz in erster Linie das Thyroxin in Frage. SCHULER und

Mitarbeiter machten es dann wahrscheinlich, daß sich die Synthese in zwei Stufen vollzieht. Die erste Stufe erfolgt in der Niere, wo durch Decarboxylierung aus Tyrosin Tyramin entsteht. Die zweite Stufe erfolgt in der Nebenniere, wo aus dem Tyramin Adrenalin gebildet wird. Ob Adrenalin in der uns bekannten chemischen Form in der Nebenniere selbst vorliegt, ist fraglich, wahrscheinlich ist es an Eiweiß gebunden. KONSCHEGG vermutete eine Lipoidbindung. Das leicht angreifbare Adrenalin wird durch Ascorbinsäure und Glutathion geschützt. Im Blut und Gewebe wird Adrenalin rasch zerstört. BLASCHKO und Mitarbeiter fanden ein Ferment, das das Adrenalin durch oxydative Desaminierung zerstört. Im Gewebe ist nach GREEN und RICHTER ebenfalls ein oxydativer Abbau möglich durch das Cytochromsystem wie durch Polyphenoloxydase.

c) Bildungsort und physiologische Aufgabe. Die Frage des *Bildungsortes* in der Nebenniere ist auch heute noch trotz zahlreicher diesbezüglicher Untersuchungen nicht mit Sicherheit entschieden. Bei einwandfreier Methode läßt es sich nur im Mark nachweisen (LEULIER und RÉVOL), doch ist in neuerer Zeit wieder eine Reihe von Arbeiten publiziert worden, aus denen sich ergibt, daß in der Rinde eine Vorstufe des Adrenalins vorhanden ist. Adrenalin wirkt sym [illegible] Reizung des Sym[illegible] ion der Arteriolen [illegible] s Herzens werden durch Adrenalin erweitert, die Lungengefäße sind relativ unempfindlich. Das Gefäßsystem des Menschen ist gegenüber dem Hormon besonders empfindlich. Adrenalin führt weiter zum Glykogenabbau in der Leber und zum Blutzuckeranstieg sowie zur Bildung von Milchsäure durch Förderung des Abbaues des Muskelglykogens. Die so entstehende Milchsäure kann als Ausgangsmaterial für das Leberglykogen zu einer Glykogenanreicherung in der Leber führen. Die Ernährung des Muskels wird sowohl beim intakten Tier als am isolierten Muskel durch Adrenalin deutlich gehoben. Es ist fraglich, ob diese Wirkung nur mit der Durchblutungsförderung und dem Glykogenabbau zusammenhängt.

So vielseitig und intensiv die Wirkungen des Adrenalins als Pharmakon sind, so wenig sind wir einstweilen noch über seine *physiologischen Aufgaben* unterrichtet. Es liegt nahe, aus den Wirkungen des Hormons als Pharmakon auf seine Funktionen zu schließen, doch ist dieser Schluß nicht berechtigt. Die Ausfallerscheinungen nach Nebennierenexstirpation lassen sich durch Adrenalin nicht beeinflussen. Auch die zahlreichen Versuche, nur das Nebennierenmark zu entfernen, haben keine eindeutigen Ausfallserscheinungen erbracht. Es ist möglich, daß das übrige chromaffine Gewebe bei Fortfall der Nebenniere vikariierend eintritt. Doch ist es auffallend, daß im Gegensatz zu sonstigen Beobachtungen dieses Gewebe nach Entfernung der Nebennieren keine Hypertrophie oder sonstige Zeichen einer vermehrten Tätigkeit aufweist. Bei der Ratte hat sich außer dem Nebennierenmark kein chromaffines Gewebe gefunden, und doch überlebt dieses Tier die Adrenalektomie besonders gut. Adrenalin ist keine lebensnotwendige Substanz.

Auf Grund der pharmakologischen Wirkungen ist es naheliegend, anzunehmen, daß das Adrenalin das sympathische Nervensystem und die von diesem innervierten Organe tonisiert. In erster Linie hat man immer wieder an eine Beeinflussung des Gefäßtonus, der Regulierung des Blutzuckers und des Blutdruckes gedacht. Der Blutdruck bleibt, wie schon HOSKINS und McCLURE 1912 zeigten, nach Ligatur der Nebennierenvenen unbeeinflußt. CANNON und Mitarbeiter konnten an nichtnarkotisierten Katzen, bei denen vorher das Herz denerviert war, nach Ausschaltung der Nebennierensekretion keine Änderungen der Pulsfrequenz nachweisen. Hingegen kommt es zu einer Frequenzsteigerung

infolge vermehrter Adrenalinausschüttung als Folge von Furcht, Schmerz, Schreck, Kälte und Asphyxie. Auch das Absinken des Blutzuckers führt zu einer Adrenalinausschüttung. CANNON hat die Theorie aufgestellt, daß das Adrenalin die Funktion einer *Sicherungs- oder Notfallsreaktion* („emergency function") hat. Doch sind diese Theorie und die Versuche, auf die sie sich stützen, nicht unwidersprochen geblieben. An der Tatsache der Adrenalin

[illegible]

GYÖRGYI und Mitarbeiter). Schwerwiegender ist die Tatsache, daß adrenalektomierte Katzen nur unter der Wirkung von Rindenhormon alle Sicherungsreaktionen CANNONS aufweisen.

Zu einer völlig neuen Auffassung über die Funktion des Adrenalins führen die interessanten Versuche von REIN. Die Durchblutung der Muskulatur wird den jeweiligen Bedürfnissen angepaßt. Die arbeitenden Muskeln werden besser mit Blut versorgt als die ruhenden. REIN hat nun gefunden, daß das Adrenalin in Dosen, die noch keine Blutdruckerhöhung bewirken, die Gefäße in ruhenden Muskeln zur Kontraktion bringt, während diejenigen des arbeitenden Muskels *auf das Adrenalin nicht ansprechen. Adrenalin ist also eine wichtige Substanz,* welche die Durchblutung reguliert, und ist kein „Blutdruckhormon". Diejenigen Dosen des Adrenalins, die eine Blutdruck- und Blutzuckersteigerung hervorrufen, sind bereits unphysiologisch.

Das Hormon ist im Nebennierenvenenblut nachweisbar, solange die nervöse [illegible] Die Angaben über den Gehalt des Blutes [illegible] drenalinausschüttung bei derartigen Ver[illegible] achweis im peripheren Blute ist in methodischer Hinsicht sehr schwierig, wurde aber in der letzten Zeit von verschiedenen Untersuchern geführt, so daß wir wohl annehmen dürfen, daß im peripheren Blut ständig eine gewisse Menge Adrenalin kreist. GRILL hat jetzt auf Grund einer Beobachtung in einem Fall von Addison bei der Dauerinfusion von Adrenalin berechnet, daß der Adrenalinbedarf pro Kilogramm Körpergewicht und Minute des Menschen ungefähr 0,0008 mg beträgt. Aus den Arbeiten von SATAKE, SUGAWARA und WATANABE ergibt sich als Ruhesekretion beim nichtnarkotisierten Hund ein Wert von 0,00006 mg pro Kilogramm und Minute. GIARDANO und ZEGLIO gaben an, daß sich in 1 ccm menschlichen arteriellen Blutes 0,2 bis 5,8 γ, meistens 1—2 γ Adrenalin befinden. Im venösen Blut findet man 20% weniger.

d) Steuerung der Abgabe. Für die *Adrenalinsekretion* spielt die nervöse Kontrolle bei weitem die größte Rolle. Diese erfolgt über die Nervi splanchnici. Durchschneidung dieser Nerven führt zu einem Versiegen. Reizung zu einer erheblichen Ausschüttung von Adrenalin. Als Reizübermittler dürfen wir nach

[illegible]

eines übergeordneten Zentrums ist noch nicht sicher zu entscheiden. Wie der berühmte Zuckerstich CLAUDE BERNARDS lehrt, kann durch Reizung an der Basis des 4. Ventrikels eine Adrenalinausschüttung ausgelöst werden. ELLIOT verlegt auf Grund entsprechender Durchschneidungsversuche die für die Adrenalinsekretion maßgebenden Zentren in die Corpora quadrigemina. Die hormonale

Steuerung soll durch ein adrenotropes Hormon (ANSELMINO und HOFFMANN)

III. Beziehungen zwischen Nebennierenmark und -rinde.

Immer wieder taucht in der Literatur die Meinung auf, daß *zwischen Rinde und Mark* und ihren Hormonen *ein funktioneller Zusammenhang* bestehen muß. Nach ROGOFF besitzen Markextrakte, die nach dem Verfahren der Gewinnung der
der
dem
Eine
auch
die vollständig adrenalinfrei sind, sogar wirksam sein. SJÖSTRAND fand, daß

von der Hand zu weisen.

In der Nebennierenrinde finden sich noch zwei stark reduzierende Substanzen, von denen es möglich ist, daß sie für die Funktion des Organs eine gewisse Bedeutung haben. Die Rinde ist nach BINET und WELLER das an Glutathion reichste Organ und soll auch unter Zusatz von Cystin und Glutaminsäure Glutathion bilden können. Auch der Gehalt an Ascorbinsäure ist recht erheblich. Er wird von DEOTTO als 3mal so hoch als der des Citronensaftes angegeben. Nach Beseitigung von hemmenden Substanzen hat sich Ascorbinsäure auch im Mark gefunden (HUSZAK, HARRIS und RAY). Eine lebenswichtige Funktion kommt der Ascorbinsäure in der Nebenniere nicht zu. Beim skorbutkranken Meerschweinchen verarmen die Nebennieren auch an Ascorbinsäure. Nebennierenextrakt ist aber nicht in der Lage, den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen, ebensowenig wie Ascorbinsäure die Nebennierenausfallserscheinungen behebt. Beim Hund, dessen Organismus zur Ascorbinsäurebildung befähigt ist, entwickelt sich nach Entfernung der Nebennieren und bei Vitamin C freier Nahrung kein Skorbut (VARS und PFIFFNER). So bleibt zunächst nur die Annahme bestehen, daß die Ascorbinsäure zur Stabilisierung des Cortins bzw. Adrenalins eine Bedeutung hat.

C. Hypofunktion der Nebennierenrinde.

Die ADDISONsche Krankheit.

Vorkommen. Die Krankheit ist nicht häufig. Sie bevorzugt das mittlere Lebensalter zwischen 20—40 Jahren und ist bei Kindern unter 10 Jahren äußerst selten. $^2/_3$ aller Fälle finden sich bei Männern. Es scheint so, als ob die weiße Rasse bevorzugt ist. Familiär gehäuftes Vorkommen ist selten, aber sicher, so von HANS CURSCHMANN beobachtet worden. In Amerika beträgt die Mortalität an ADDISONscher Krankheit nach GROLLMANN 0,4‰.

Tuberkulose und 3mal eine Atrophie die Ursache. Seit dieser Zeit kamen 19 Fälle zur Beobachtung, in denen 9mal *eine Tuberkulose und 9 Atrophien* gefunden wurden. Als Ursache der Nebennierenrindenatrophie hat man von jeher an toxische Einflüsse gedacht, obwohl sich sichere Anhaltspunkte in diesem Sinne noch nicht ergeben haben. WELLS wies experimentell nach, daß Germanin eine Schädigung der Nebennierenrinde bewirken kann und beschrieb eine Beobachtung bei einer 57jährigen Frau mit einem Pemphigus vulgaris und einer

behandelt worden
erdings eine völlig
bekannt, daß bei

die Hypophyse völlig normal war, und bei Hypophysen von an Addison Verstorbenen stellte er nur dann einen Schwund der basophilen Zellen fest, wenn der Erkrankung eine Atrophie und nicht, wenn ihr eine Tuberkulose zugrunde lag. Aus diesen Beobachtungen wurde sich der Schluß ergeben, daß die Ursache der Atrophie in dem Schwund der basophilen Zellen der Hypophyse gelegen ist, und damit wäre diese Form der ADDISONschen Krankheit als Folge einer

Der Symptomenkomplex der Nebenniereninsuffizienz entwickelt sich beim Menschen erst dann, wenn annähernd 90% der Rinde zugrunde gegangen sind. Mit diesen Befunden stehen allerdings einige Tatsachen im Widerspruch. So sind gelegentlich Fälle beschrieben worden, in denen ein Befund an der Nebennierenrinde überhaupt nicht erhoben werden konnte, doch sollen diese nach GROLLMANN einer ernsthaften Kritik nicht standhalten. EHRMANN und DINKIN beobachteten gelegentlich, daß nur eine Nebenniere zerstört war, während die andere intakt blieb, und nehmen an, daß die andere Nebenniere in funktioneller Hinsicht versagt haben muß. In der Regel ist das Nebennierenmark mit zerstört, doch gibt es einige Fälle, bei denen das Mark völlig intakt blieb, aus denen geschlossen werden kann, daß die Zerstörung des Nebennierenmarkes auf die Entwicklung des Krankheitsbildes ohne Einfluß ist. Der gesamte Symptomenkomplex der Nebenniereninsuffizienz beim Menschen steht in weitgehender *Übereinstimmung mit den Beobachtungen am Tier nach operativer* Entfernung der Nebennieren. Durch die uns heute zur Verfügung stehenden Rindenextrakte kann der gesamte Symptomenkomplex auch beim Menschen, wenn die Erkrankung noch nicht zu weit vorgeschritten ist, beseitigt werden. Aus diesen Tatsachen ergibt sich der eindeutige Schluß, daß die ADDISONsche Krankheit die Folge eines Ausfalles des Nebennierenrindenhormons ist. Es gibt nur ein Symptom, das sich im Tierversuch nicht reproduzieren läßt, das ist die *Melanodermie*. Früher hat man mit BLOCH versucht, die Melanodermie durch einen gestörten Aufbau des Adrenalins zu erklären, da die für das Adrenalin

unter Rindenhormonbehandlung in Kombination mit Vitamin C eine Rückbildung der Pigmentationen stattfindet. Ein Mangel an Vitamin C allein kann aber auch nicht die Ursache sein, da die entsprechenden Mangelkrankheiten

nicht zu einer Hyperpigmentation führen. Das Problem läßt sich heute noch nicht lösen. Aus diesen Tatsachen ergibt sich nur so viel, daß auch die vermehrte Pigmentation mit der Funktion der Rinde in einem Zusammenhang stehen muß.

III. Verlauf.

Die klassische ADDISON-Krankheit entwickelt sich langsam und erstreckt sich im Durchschnitt über einen Zeitraum von 1—3 Jahren. Die am längsten beobachteten Fälle dauerten 10—12 Jahre. Bei tuberkulöser Ätiologie liegt die Krankheitsdauer gewöhnlich unter 1 Jahr. Diese Zahlen stützen sich aber alle [illegible]

Regel in Schüben entwickelt. Nach jedem neuen Schub liegt dann allerdings das in der Remission erreichte Niveau tiefer als vorher. Das Finalstadium entwickelt sich meistens plötzlich und überraschend bzw. aus sehr geringfügigen Anlässen. Der Tod kann in einem komaähnlichen Zustand eintreten, zuweilen führen die als ADDISON-Krisen bezeichneten akuten Verschlechterungen aber auch spontan wieder zu einer Besserung. Von den im Vorhergehenden aufgezählten Symptomen können einzelne derart im Vordergrund stehen, wie die Melanodermie oder die gastro-intestinalen Erscheinungen, daß das ganze Krankheitsbild von ihnen beherrscht wird. Man spricht von sog. monosymptomatischen Formen. Außer dem klassischen Addison kennen wir noch eine Reihe von anderen, der Nebenniereninsuffizienz zuzurechnenden Erkrankungen.

IV. Krankheitsformen.

a) Die akute Nebenniereninsuffizienz. Bei dem klassischen Addison macht man die Beobachtung, daß geringfügige Anlässe, wie kleine chirurgische Eingriffe, Infekte und psychische Insulte akute Verschlechterungen auslösen können. Es gibt nun Fälle, in denen eine latente Nebenniereninsuffizienz, ohne wesentliche Symptome auszulösen, bei chirurgischen Eingriffen oder aus anderen geringfügigen Anlässen ganz akut manifest wird und dann meistens innerhalb weniger Stunden bis Tage zum Tode führt. In derartigen Fällen wird gewöhnlich das Bild einer akuten abdominalen Erkrankung mit schwerster Kreislaufinsuffizienz, die sich im niedrigen Blutdruck, Cyanose, kühlen Extremitäten und kleinem fliegendem Puls äußert, beobachtet. Es sind aber auch Fälle bekannt, in denen Krämpfe epileptiformer Natur auftraten. Dies ist besonders bei Neugeborenen und Säuglingen der Fall, bei denen die Ursache in Blutungen in den Nebennieren gelegen ist. Auch meningitische Formen mit Erbrechen, Kopfschmerz, Leibschmerz, aber ohne Kernig oder Nackensteifigkeit mit erhaltenem Bewußtsein wurden beschrieben. Außer dieser akuten Nebenniereninsuffizienz des frühen Kindesalters, die vielleicht mit den eigenartigen Umbauverhältnissen des Organs zusammenhängt (s. S. 271), wurde noch ein besonderes Krankheitsbild als das WATERHOUSE-FRIEDRICHSEN-Syndrom beschrieben, das unter dem Bild einer Sepsis, verbunden mit Krämpfen und schwersten Krankheitserscheinungen rasch zum Tode führt und bei dem Blutungen und Nekrosen in den Nebennieren ein sehr konstanter Befund sind. KAHLER sah bei Amyloidose beider Nebennieren infolge Tuberkulose eine akute Nebenniereninsuffizienz zum Ausbruch kommen, die sich unter abdominellen Symptomen entwickelte und innerhalb weniger Tage zum Tode führte. Eine große Zahl der Todesfälle nach

insuffizienz bzw eine angeborene Schwache die Voraussetzung Die große *Schwierigkeit liegt darin, derartige Patienten bereits vor den operativen Eingriffen zu kennen und richtig auszusondern* Zuweilen zeigen sie vorher bereits etwas verstarkte Pigmentationen, einen erniedrigten Blutdruck und eine Lymphocytose ... gegend ist es mitunt ...

b) ... *Addisonismus* der au ... elten familiar gehauft auftritt Das Vorhandensein von 2—3 fur die ausgepragte Erkrankung ...

eine sekundare Form als Folge von Infektionskrankheiten die zu einer Minderfunktion der Nebennierenrinde fuhrt Wie bereits bei der akuten Nebennierensuffizienz ausgefuhrt sind es gerade diese Falle von Addisonismus die besonders gefahrdet sind und leicht in eine akute Insuffizienz ubergehen konnen

V. Diagnose und Differentialdiagnose.

... Lebercirrhosen und ge ... ng kommen Außerdem konn ... Beweisend ist nur das Au ... he Hinfalligkeit und starke ... stinalen Storungen sind zur differential diagnostischen Abgrenzung gegenuber kachektischen Zustanden bei Tumoren usw schwer verwertbar In neuerer Zeit ist es wiederholt gelungen Kalkschatten in der Nebennierengegend rontgenologisch nachzuweisen und es wird sicher zu empfehlen sein, in allen zweifelhaften Fallen ... (s Abb 71) Der negative Ausfall besagt ... ionsproben kommt das Verhalten gegen ... he Autoren haben empfohlen, eine salz ... geben Doch ist dieses Vorgehen nicht ohne Gefahr da es eine akute und irreparable Krise auslosen kann Diese Probe *ist bei Vorliegen einer Nebenniereninsuffizienz immer positiv,* doch wurde sie auch bei Herzfehlern und Pleuritis als positiv beobachtet Sie ist also nicht unbedingt beweisend (Sauer)

... einer entsprechenden Ausscheidung gefolgt wird wahrend die Ausscheidung von Natrium und Chlor relativ fixiert bleibt Der Test wird wie folgt durchgefuhrt

Am Vortage wird gewohnliche Kost gegeben ohne zusatzliche Kochsalzgabe und Flussig...

D… M… [illegible] nach … 45 Min… getrunken werden. Harnentleerung … 9.30 [illegible]

$$A = \frac{\text{Harn-Urea (mg \%)}}{\text{Plasma-Urea (mg \%)}} \times \frac{\text{Plasma-Chlor (mg \%)}}{\text{Urin-Chlor (mg \%)}} \times \frac{\text{Größte Stundenmenge des Harns}}{\text{Nachtmenge}}$$

Wenn A größer ist als 30, liegt keine Addisonsche Erkrankung vor; ist es kleiner als 25, so liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine solche Erkrankung vor, wenn eine Nephritis ausgeschlossen werden kann.

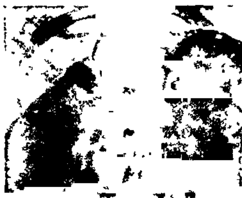


Abb. 71. Verhalten der Nebennieren bei Addisonscher Krankheit. (Nach [illegible].)

Besonders schwierig ist die Diagnose der latenten Fälle; auf die oben bereits hingewiesen wurde. Pigmentationen, leichte Ermüdbarkeit in körperlicher wie in psychischer Hinsicht, ein kleines Herz und Hypotension sind Symptome, die immer den Verdacht auf einen latenten Addison erwecken. In solchen Fällen sollte man mit jedem Eingriff besonders vorsichtig und zurückhaltend sein. Die konstitutionelle Schwäche der Nebennierenfunktion ist in den Fällen, in denen auch andere Familienmitglieder den Symptomenkomplex darbieten, leichter zu erkennen.

VI. Prognose.

Die Prognose der Addisonschen Krankheit richtet sich nach dem Grundleiden. Die Prognose der tuberkulösen Fälle ist schlechter als die anderer Ätiologie. Dies gilt insbesondere dann, wenn noch andere aktive tuberkulöse Prozesse im Körper nachweisbar sind oder im Verlauf der Erkrankung aufflackern. So ist die Todesursache nicht selten eine Miliartuberkulose. Die Prognose der übrigen Fälle hat sich durch die Einführung der Hormontherapie und einer in bezug auf die Mineralstoffe richtig zusammengesetzten Nahrung wesentlich verbessert. Nach einer Statistik der Mayo-Klinik starben im Jahre 1935 8 Fälle von 17 und im Jahre 1936 3 von 14. Die Prognose bleibt selbstverständlich immer noch ernst, doch hat sie sich im Vergleich zu der Machtlosigkeit, mit der wir Ärzte der Krankheit noch vor einigen Jahren gegenüberstanden, ganz erheblich gebessert.

VII. Therapie.

Vor wenigen Jahren noch gab es überhaupt keine wirksame Therapie der Addisonschen Krankheit. Die Prognose war infaust. Heute hat sich das Bild grundlegend gewandelt. Die Einführung wirksamer Nebennierenrindenextrakte durch Swingle und Pfiffner waren der erste grundlegende Schritt. Diesem folgte bald die synthetische Herstellung der wirksamsten Rindenfraktion des Desoxycorticosterons. Über die Besonderheiten der Hormontherapie wird an anderer Stelle ausführlich berichtet (s. S. 303). Durch eine Kost, die reich an

Natrium und Chlor und arm an Kalium ist, ist es möglich, die Hormontherapie noch wirksamer zu gestalten [illegible]
zichten [illegible]
ähnlich w[illegible]
zusammen[illegible]
Krisenzeiten verschieden ist, soll beides getrennt besprochen werden.

Tabelle 13

Kaliumgehalt einzelner Gemusearten (ausgedruckt in Milligramm für je 100 g)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V	Gruppe VI
Durchschnittsgehalt an Kalium					
75 mg	125 mg	200 mg	300 mg	400 mg	500 mg
Frisches Gemüse					
		Artischocken Spargel *Maiskolben* Maisbrei Lauch Zwiebel Rettich	Kraut Rotkraut Mohrrube Blumenkohl Sellerie Grünsalat Erbse Tomate	Runkelrüben Kohlsprosse Pilze Süße Kartoffel Kohlrabi	Kartoffel Spinat
Kaliumgehalt des Gemüses nach besonderer Zubereitung					
Spargel Mohrrube Zwiebel	Blumenkohl Kraut Kohlrabi Erbse Kartoffel Bohne Tomate	Kohlsprossen Spinat			

Behandlung der Krise. Bei der akuten Nebenniereninsuffizienz wird sofort eine intravenöse Injektion von 1000 ccm einer 1% NaCl- und 0,5% Na-citr.-Lösung mit Zusatz von 100 g Glucose vorgenommen. Der Infusion werden 10—50 ccm eines Nebennierenrindenextraktes zugesetzt. In sehr schweren Fällen, die sich nach dieser Infusion noch nicht merklich erholen, sind noch größere Hormonmengen erforderlich. Das in öliger Lösung befindliche Desoxycorticosteron kann natürlich nicht intravenös gegeben werden, sondern nur intramuskulär. *Hier ist sicher das wasserlösliche Glukosid mit 100 mg in 5 ccm zur* intravenösen Injektion besonders geeignet. Die Besserung des subjektiven Befindens und der Anstieg des Blutdruckes sowie die Normalisierung des gestörten Blutchemismus zeigen das Schwinden des akut bedrohlichen Zustandes an. *Jetzt wird die Hormonbehandlung langsam abgebaut.*

Die Dauerbehandlung der Addison-Kranken. Das Prinzip der durchzuführenden Ernährung ist eine natrium- und chlorreiche und eine kaliumarme Kost. Rohkost ist wegen ihres Kaliumreichtums völlig kontraindiziert! Abgesehen davon, daß die Speisen reichlich gesalzen werden, empfiehlt die MAYO-Klinik die tägliche Gabe von 1 l einer Limonade, die 10 g Kochsalz und 5 g Natriumcitrat enthält. Die Nahrung soll nach Möglichkeit nicht mehr als etwa 2 g Kalium enthalten. Da Tee und Kaffee besonders kaliumreich sind, werden diese am besten ganz untersagt, bzw. auf 1 Tasse pro Tag beschränkt. *Von den Brotsorten ist Weiß*brot erlaubt, Schwarzbrot verboten. Kalium ist in erster Linie in dem Gemüse und in etwas kleineren Mengen im Fleisch enthalten.

Tabelle 14. Kaliumgehalt einzelner Fruchtsorten (in Milligramm für je 100 g)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
Durchschnittsgehalt an Kalium				
75 mg	125 mg	200 mg	300 mg	400 mg
Schwarzbeere	Apfel	Kirsche	Aprikose	Banane
Preiselbeere	Citrone	Schwarzbeere	Süßmelone	Limone
Granatapfel	Birne	Stachelbeere	Johannisbeere	
Wassermelone	Erdbeere	Grapefrucht	Grüne Feige	
		Weinbeere	Maulbeere	
		Apfelsine	Ananas	
		Pfirsich	Pflaume	
		Himbeere		
		Pflaume, rot		
Büchsenfrucht				
Birne	Pfirsich	Grapefrucht		
	Ananas	Aprikose		

Um den Kaliumgehalt dieser Nahrungsbestandteile herabzusetzen, muß nach dem Vorgehen von Victor das Gemüse klein zerschnitten und mit der 8fachen Menge Salzwasser angesetzt werden. Nach dem Kochen (s. Tabelle) werden die Gemüse mit Salz und Butter angerichtet. Fleisch wird in Stücke geschnitten, in Pergamentpapier eingewickelt und mit der 8fachen Menge Salzwasser (2 Teelöffel Kochsalz pro Liter) 2 Stunden gekocht. Das verdunstete Wasser muß immer wieder ersetzt werden. Der in dem Pergamentsack enthaltene Fleischsaft kann als Tunke Verwendung finden. Man erzielt dadurch ohne geschmackliche Beeinflussung eine Reduktion des Kaliumgehaltes um 60—70%.

Tabelle [illegible]

Spargel	1	8	10	
Kraut	1	8	10	
Blumenkohl	1	8	10	
Spinat	1	8	10	
Erbsen	1	6	20—30	
Bohnen	1	8	20—35	
Kartoffel	1	[illegible]	15—25	
Tomate	1	6	30	In Pergamentpapier
Mais	1	6	30	"
Runkelrübe	1	6	40	"

Die Kranken fühlen sich bei dieser Ernährung [illegible] lung wohl und arbeitsfähig [illegible] und werden am besten selbst [illegible] sten Zeichen einer Störung d[illegible] und intestinale Symptome ar[illegible] beugend notwendig bei irgen[illegible] Tagen, bei banalen Infektionen, stärkeren körperlichen Anstrengungen usw. Nach Hormonsubstitutionsbehandlung können die Patienten auch operiert werden und verhalten sich wie Normale, während früher jeder operative Eingriff nahezu mit dem Tode gleichbedeutend war.

Die Hormonbehandlung kann noch unterstützt werden durch Zusatz von Ascorbinsäure. Unter dieser Therapie ist ein Rückgang der Pigmentationen in

Natrium und Chlor und arm an Kalium ist, ist es möglich, die Hormontherapie noch wirksamer zu gestalten und außerhalb der Krisenzeiten ganz auf sie zu verzichten. Hormonbehandlung und diätetische Maßnahmen gehören daher heute, ähnlich wie in der Behandlung des Diabetes, auch in der des Addison unbedingt zusammen. Da das therapeutische Vorgehen in der Krise und außerhalb der Krisenzeiten verschieden ist, soll beides getrennt besprochen werden.

Tabelle 13

Kaliumgehalt einzelner Gemüsearten (ausgedrückt in Milligramm für je 100 g)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V	Gruppe VI
Durchschnittsgehalt an Kalium					
75 mg	125 mg	200 mg	300 mg	400 mg	600 mg
Frisches Gemüse					
		Artischocken	Kraut	Runkelrüben	Kartoffel
		Spargel	Rotkraut	Kohlsprosse	Spinat
		Maiskolben	Mohrrübe	Pilze	
		Maisbrei	Blumenkohl	Süße Kartoffel	
		Lauch	Sellerie	Kohlrabi	
		Zwiebel	Grünsalat		
		Rettich	Erbse		
			Tomate		
Kaliumgehalt des Gemüses nach besonderer Zubereitung					
Spargel	Blumenkohl	Kohlsprossen			
Mohrrübe	Kraut	Spinat			
Zwiebel	Kohlrabi				
	Erbse				
	Kartoffel				
	Bohne				
	Tomate				

Behandlung der Krise. Bei der akuten Nebenniereninsuffizienz wird sofort eine intravenöse Injektion von 1000 ccm einer 1% NaCl- und 0,5% Na-citr.-Lösung mit Zusatz von 100 g Glucose vorgenommen. Der Infusion werden 10—50 ccm eines Nebennierenrindenextraktes zugesetzt. In sehr schweren Fällen, die sich nach dieser Infusion noch nicht merklich erholen, sind noch größere Hormonmengen erforderlich. Das in öliger Lösung befindliche Desoxycorticosteron kann natürlich nicht intravenös gegeben werden, sondern nur intramuskulär. Hier ist sicher das wasserlösliche Glukosid mit 100 mg in 5 ccm zur intravenösen Injektion besonders geeignet. Die Besserung des subjektiven Befindens und der Anstieg des Blutdruckes sowie die Normalisierung des gestörten Blutchemismus zeigen das Schwinden des akut bedrohlichen Zustandes an. Jetzt wird die Hormonbehandlung langsam abgebaut.

Die Dauerbehandlung der Addison-Kranken. Das Prinzip der durchzuführenden Ernährung ist eine natrium- und chlorreiche und eine kaliumarme Kost. Rohkost ist wegen ihres Kaliumreichtums völlig kontraindiziert! Abgesehen davon, daß die Speisen reichlich gesalzen werden, empfiehlt die MAYO-Klinik die tägliche Gabe von 1 l einer Limonade, die 10 g Kochsalz und 5 g Natriumcitrat enthält. Die Nahrung soll nach Möglichkeit nicht mehr als etwa 2 g Kalium enthalten. Da Tee und Kaffee besonders kaliumreich sind, werden diese am besten ganz untersagt, bzw. auf 1 Tasse pro Tag beschränkt. Von den Brotsorten ist Weißbrot erlaubt, Schwarzbrot verboten. Kalium ist in erster Linie in dem Gemüse und in etwas kleineren Mengen im Fleisch enthalten.

Tabelle 14 Kaliumgehalt einzelner Fruchtsorten (in Milligramm für je 100 g)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
Durchschnittsgehalt an Kalium				
75 mg	125 mg	200 mg	300 mg	400 mg
Schwarzbeere	Apfel	Kirsche	Aprikose	Banane
Preiselbeere	Citrone	Schwarzbeere	Süßmelone	Limone
Granatapfel	Birne	Stachelbeere	Johannisbeere	
Wassermelone	Erdbeere	Grapefrucht	Grüne Feige	
		Weinbeere	Maulbeere	
		Apfelsine	Ananas	
		Pfirsich	Pflaume	
		Himbeere		
		Pflaume rot		
Buchsenfrucht				
Birne	Pfirsich	Grapefrucht		
	Ananas	Aprikose		

Um den Kaliumgehalt dieser Nahrungsbestandteile herabzusetzen, muß nach dem Vorgehen von VICTOR das Gemüse klein zerschnitten und mit der 8fachen Menge Salzwasser angesetzt werden Nach dem Kochen (s Tabelle) werden die Gemüse mit Salz und Butter angerichtet Fleisch wird in Stücke geschnitten in Pergamentpapier eingewickelt und mit der 8fachen Menge Salzwasser (2 Teelöffel Kochsalz pro Liter) 2 Stunden gekocht Das verdunstete Wasser muß immer wieder ersetzt werden Der in dem Pergamentsack enthaltene Fleischsaft kann als Tunke Verwendung finden Man erzielt dadurch ohne geschmackliche Beeinflussung eine Reduktion des Kaliumgehaltes um 60—70%

Tabelle 15 Zeittafel für das Kochen einiger Gemüsearten

Gemüse	Menge (Schalen)	Wasser (Schalen)	Zeit in Min	Art der Zubereitung
Spargel	1	8	10	
Kraut	1	8	10	
Blumenkohl	1	8	10	
Spinat	1	8	10	
Erbse	1	6	20—30	
Bohne	1	8	20—35	
Kartoffel	1	4	15—25	
Tomate	1	6	30	in Pergamentpapier
Mais	1	6	30	,
Kohlrübe	1	6	40	

… auch ohne Hormonbehand

… ng

und intestinale Symp…

beugend notwendig bei irgendwelchen Belast…

Tagen bei banalen Infektionen stärkeren körperlichen Anstrengungen

Nach Hormonvorbehandlung können die Patienten auch operiert werden und verhalten sich wie Normale während früher jeder operative Eingriff nahezu mit dem Tode gleichbedeutend war

Die Hormonbehandlung kann noch unterstützt werden durch Zusatz von Ascorbinsäure Unter dieser Therapie ist ein Rückgang der Pigmentationen in

der letzten Zeit wiederholt beschrieben worden Auch dem Cystein als einem weiteren „Biokatalysator" wird nach den günstigen Berichten von RIVOIR ein fördernder und hormonsparender Einfluß zugeschrieben (THADDEA)

Die Lebensaussichten des Kranken hängen heute weitgehend von seiner Lebensführung und der Durchführung der eben geschilderten Maßnahmen ab Ähnlich wie bei dem Diabetes ist eine aktive Mitarbeit des Patienten notwendig und eine ständige Überwachung durch den behandelnden Arzt, dem hier eine neue Aufgabe erwächst! (Hormonbehandlung s S 303)

D. Hyperfunktion der Nebennierenrinde.

Nebennieren und Sexualität.

I. Das genito-adrenale Syndrom (Interrenalismus, Virilismus).

Das genito adrenale Syndrom ist nicht sehr häufig und tritt fast ausschließlich bei Frauen auf Über die wenigen bei Männern beobachteten Erkrankungen soll später berichtet werden

Die Krankheit tritt nicht selten familiär gehäuft auf Nach WILKINS u Mitarbeiter ist dies bereits 11mal beobachtet worden, derart, daß in derselben Familie Pubertas praecox und Pseudohermaphroditismus beobachtet wurden

a) Symptomatologie. Die Kardinalsymptome der Erkrankung sind Hirsutismus, Umschlag des Körperbaues und der sekundären Geschlechtsmerkmale zum männlichen Typ Wachstum der Klitoris und psychische Störungen

Der *Hirsutismus* entwickel [illegible]
langsam Zunächst tritt eine [illegible]
die Frauen dazu zwingt sich [illegible]
rung langsam zu, und zwar n[illegible]
dern auch an Brust, Nabelgegend, Brustwarzen und Extremitäten

Entwickelt sich das Krankheitsbild vor der Pubertät, bevor der normale Sexualcharakter des Körperbaues zur vollen Entwicklung gelangt, so kann ein *völlig männlicher Körperbau* resultieren mit breiter kräftiger Brust, schmalem [illegible] entwickelt sich nur spärlich, [illegible] *Stimme erhält einen* [illegible] wie sonst nur beim [illegible] wir einen angedeuteten männlichen Körperbau mit relativer Armut des Fettpolsters, guter Entwicklung der Muskulatur und Rückbildung der Mammae bzw Ersatz der Drüse durch Fett Die Haut ist trocken und *abschilfernd und neigt zu Acne und Ekzem* Es besteht eine Neigung zur Acne

Die *weiblichen Genitalien* zeigen eine Atrophie und mangelnde Entwicklung d[illegible] dem männlichen Geschlecht entsprechenden Teile vergrößern sich Die

gestellt Eine Menstruation tritt überhaupt nicht auf, oder es sind nur sehr spärliche und unregelmäßige Blutungen vorhanden

Änderung sehr stark, besonders dann, wenn eine rein weibliche Entwicklung mit normalem Sexualempfinden voraufging Die Sexualität und das Sexualempfinden sind in der verschiedensten Form immer gestört Beschrieben werden Frigidität, Homosexualität und Autosexualität Die Kranken sind sich dieser körperlichen wie psychischen Änderungen im hohen Maße bewußt




a b

Abb 72a und b Genito adrenales Syndrom mit starkem Hirsutismus bei 40jähriger Frau Beginn der Krankheitszeichen bereits im 14 Lebensjahr Im Harn androgenes Hormon a vor und b 8 Tage nach operativer Beseitigung der linken Nebenniere, die eine deutliche fuchsinophile Reaktion zeigte (Nach BROSTER und Mitarbeiter)

Je nachdem, zu welchem Zeitpunkt sich die Erkrankung entwickelt, können wir verschiedene Formen unterscheiden Sind die Veränderungen bereits bei der Geburt vorhanden, so ist es zu der Entwicklung des Krankheitsbildes schon im Fetalleben gekommen Es handelt sich dann um den Pseudohermaphroditismus femininus, d h also um Individuen, bei denen die Keimdrüsen weiblich, die äußere Gestaltung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale mehr oder weniger männ

naler Grundlage

zu dem männliche

psychische Verhalten die Regel, entsprechend den oben dargelegten tiefgreifenden Störungen des Körperbaues (primärer Virilismus) Am häufigsten sehen wir die Erkrankung zur Zeit bzw kurz nach der Pubertät (sekundärer Virilismus)

mit Diabetes ist nicht sehr häufig Nach SHEPARDSON und SHAPIRO wurde

sie nur 18mal in der Weltliteratur beschrieben Die Entwicklung des Diabe hat demnach mit der Grundkrankheit unmittelbar *nichts zu tun sonde* setzt eine besondere diabetische Anlage bzw die Erkrankung auch des Pa kreas und der Hypophyse voraus Bei der Beschreibung der CUSHINGsch Krankheit (s S 91) wurde bereits darauf hingewiesen daß in dem klinisch *Bild des pituitaren Basophilismus und des* Interrenalismus so weitgehende Ah lichkeiten bestehen konnen daß die Differe *tialdiagnose nur durch eine* Probelaparoton zu klären ist Im allgemeinen zeichnen si die Fälle denen eine Erkrankung der Nebe nieren zugrunde liegt durch starke Betonu des genitoadrenalen Syndroms aus Schließli kennen wir noch eine dritte allerdings rec seltene Form die sich im Klimakterium en wickelt Wir mussen dabei nur davon abseh daß im Klimakterium Zeichen einer Verman lichung geringen Grades nicht selten sind

Ein analoges Syndrom beim Manne m Umschlag des mannlichen Sexualcharakters z dem weiblichen Typ wurde sehr selten ab *doch mit Sicherheit gelegentlich beobachte*

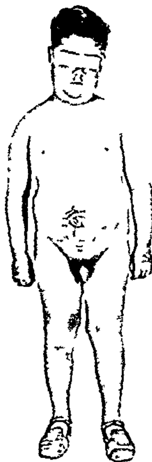


Abb 73 Pubertas praecox bei einem 6 jährigen Jungen als Folge eines Carcinoms der Nebennierenrinde (Nach BROSTER und Mitarbeiter)

der Brust es kommt zur Ausbildung eine Brustdruse evtl auch mit geringer Milch sekretion Libido und Potenz lassen nach die Ge nitalorgane werden kleiner das Korpergewich nimmt zu die Haut wird glatt und weich un der Bartwuchs sparlich Nach ROHOLM un TEILUM die eine 7 derartige Beobachtung be schrieben war die Oestronausscheidung in dre bisher in dieser Hinsicht untersuchten Fälle stark *vermehrt und betrug 3—5000 ME* auch die Ausscheidung der 17 Ketosteroine war et was erhoht

bei mannlichen Individuen ohne gleichzeiti gen Umschlag des Sexualcharakters zugrunde (s Abb 73) Bei diesen Kindern ist die Aus *bildung der Muskulatur besonders kraftig (kind* licher Herkules) Die Stimme ist tief und voll Die außeren Genitalien zeigen *ein vermehrtes* Wachstum Der Haarwuchs ist sehr intensiv die Sekundar behaarung voll entwickelt die Augenbrauen sind kraftig Auch das Wachs tum zeigt eine Beschleunigung Es kann zum Hochwuchs kommen Das Krank heitsbild zeigt also weitgehende Ahnlichkeit mit Fallen die bei Zirbeltumoren bzw Zwischenhirngeschwulsten beobachtet werden nur daß es bei den hier zur Rede stehenden Fallen von Pubertas praecox nicht zur Bildung von reifen Spermatozoen kommt auch die psychische Entwicklung der Sexualitat erreicht nicht den Grad von *Fruhreife den wir bei den anderen Fallen zu sehen*

bekommen Priapismus und Masturbation fehlen Es besteht also im strengen Sinne des Wortes keine eigentliche Pubertas praecox (s S 339 ff)

c) **Pathologische Anatomie** Bei allen eben erwähnten Krankheitsbildern finden sich pathologisch anatomische Hypertrophien der Nebennierenrinde Adenome oder Carcinome Bei der Pubertas praecox wie bei den seltenen Fällen von Feminisierung bei Männern hat es sich bisher immer um maligne Tumoren gehandelt WILKINS u Mitarbeiter haben jetzt über den ersten Fall von Pubertas praecox bei einem Knaben von $3^{1}/_{2}$ Jahren berichtet, bei dem nicht ein Tumor der Nebennierenrinde sondern eine doppelseitige Hyperplasie der androgenen Zone gefunden wurde Der Knabe verstarb unter den Zeichen der Nebenniereninsuffizienz da die androgenen Zellen alles übrige Rindengewebe verdrängt hatten Tod an Nebenniereninsuffizienz hat auch MCGAVACK in 2 Fällen von Carcinom der Rinde und genito adrenalem Syndrom beobachtet In 52% der Fälle sind die Gewichte der Nebennieren nach VINES nicht erhöht und in 12% sogar unter der Norm In 33% aller Menschen sind nach DIETRICH und SIEGMUND überdies Adenome vorhanden, die keine Symptome auslösen In diese besonders unbefriedigenden Befunde brachte die Mitteilung von VINES eine Klärung der feststellte, daß in nahezu allen Fällen von genito adrenalem Syndrom in den Zellen der Nebennierenrinde Granula vorhanden sind, die sich mit Ponceaufuchsin rot färben Auf die große Bedeutung dieses Verhaltens soll später noch näher eingegangen werden Der Sitz der Tumoren ist nicht immer die Nebenniere sondern gelegentlich wurden auch versprengte Nebennieren im Ligamentum latum oder auch im Ovar nachgewiesen, die als Ursache des Syndroms angesprochen werden mußten GRAWITZsche Tumoren sind nur sehr selten die Ursache des Syndroms gewesen Die Carcinome neigen sehr zur *Metastasenbildung* Die feminisierenden Carcinome ließen in ihrem histologischen Bau keine Besonderheit erkennen (ROHOLM und TEILUM) Von den übrigen pathologisch anatomischen Befunden sei erwähnt daß die Ovarien atrophisch sind und eine cystische Degeneration aufweisen

d) **Diagnose und Differentialdiagnose** Die Diagnose einschlägiger Fälle ist auf Grund der eindrucksvollen Symptome nicht schwierig Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber dem Hermaphroditismus, dem Morbus Cushing und der Pubertas praecox bei Zirbeltumoren kann jedoch äußerst schwierig sein Der Hermaphroditismus kommt dann in Frage, wenn das Syndrom bereits seit frühester Kind'
durch eine Operation muß
einer Stelle vorhanden ist
s S 91 Die Pubertas pra
der Hoden und im Gegen
wicklung des Sexualtriebes Von großer differential diagnostischer Bedeutung verspricht der Nachweis androgener Substanzen im Harn zu werden wie vor allem auch der Nachweis der 17 Ketosteroide über den später noch berichtet werden soll

e) **Die Prognose** hängt von der Art der zugrunde liegenden Nebennierenerkrankung ab Bei Carcinomen ist sie relativ schlecht da diese sehr zu Metastasen neigen
nicht bedroht
Operation biete

f) **Therapie** Als einzige Behandlung kommt die Operation in Frage Wenn die Diagnose nicht eindeutig geklärt werden kann ist die Probelaparotomie erforderlich Die Indikation zur Operation ist damit im Grunde genommen

eine Gefahrdung bedeutet zumuten kann Broster hat jetzt uber ganz ausge

wieder den weiblichen Typ an und auch in psychischer Hinsicht wie auch be zuglich der Sexualempfindung treten wieder normale Verhaltnisse ein Durch Rontgenbestrahlung sind bisher noch keine nachhaltigen und eindeutigen Erfolge erreicht worden

II. Ätiologie des genito-adrenalen Syndroms.

Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Sexualdrusen ergeben sich zunachst entwicklungsgeschichtlich worauf schon Wiesel u a hingewiesen haben Die Nebennierenrinde und die Gonaden haben einen gemeinsamen anatomisch sehr eng benachbarten Ursprung aus mesodermalem Gewebe Nicht selten finden sich auch versprengte Nebennierenkeime in den Ovarien

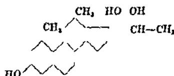
Bei Fallen von genito adrenalem Syndrom mit Virilismus hat Vines wie bereits erwahnt ein besonderes farberisches Verhalten der Rindenzellen fest gestellt Die Zellen vorwiegend der Zona reticularis in schwacherem Maße aber auch diejenigen der fasciculata und glomerulosa farben sich mit Ponceau fuchsin intensiv rot Vr
Verhalten konnte er in
in den Fallen in denen
der Norm fehlt diese Reaktion ganz oder ist nur andeutungsweise vorhanden Zwischen dem Nachweis androgener Substanzen im Harn und den fuchsino philen Zellen bestand eine direkte Beziehung (75% aller Falle) Beim Cushing schen Syndrom war die Reaktion nur in einem Teil der Falle vorhanden Vines fand nun weiter daß sich im 3 Embryonalmonat bei weiblichen wie mannlichen Feten ebenfalls ein fuchsinophiles Verhalten der Rindenzellen feststellen laßt Bei weiblichen Feten dauert dies aber nur von der 11 —15 Woche wahrend es bei mannlichen von der 9 —20 Woche nachweisbar ist Da diese Zellen nach der wohlbegrundeten Auffassung des englischen Arbeitskreises (Broster Allen Vines Paterson Greenwood Marrian Butler) etwas mit der Bildung an drogener Substanzen zu tun haben mussen wir diese Periode in der Entwicklung

des weiblichen Fetus als eine heterosexuelle Entwicklungsphase ansehen. Sie verschwindet mit dem Auftreten der basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen. Dies spricht für die engen Beziehungen der fuchsinophilen Zone zu der

Übereinstimmung, daß das adreno genitale Syndrom fast ausschließlich beim weiblichen Geschlecht auftritt. Auch das CUSHINGsche Syndrom mit seinen engen Beziehungen zum Interrenalismus wird dem Verständnis nähergebracht. Die fuchsinophile Reaktion ist nicht identisch mit der androgenen Zone GROLLMANNs

adrenalen Syndroms beim Menschen noch keine Bedeutung erlangt haben. Bei den Relationen, die zweifellos zwischen Sexualdrüsen und Nebennieren bestehen,

Corticosteron und Sexualhormonen hingewiesen. Wie zahlreiche Tierversuche zeigen, sind beide Stoffgruppen in der Lage, sich unter gewissen Bedingungen gegenseitig teilweise zu ersetzen. VERZAR diskutierte als Arbeitshypothese die Möglichkeit, daß die Nebenniere die Grundsubstanzen für die Sexualhormone liefert, die durch die Sexualdrüsen erst in die endgültige Form umgewandelt werden.



In einer großen Zahl von Fällen von genito-adrenalem Syndrom bei Frauen ist heute bereits der Nachweis erbracht worden, daß eine androgene Substanz im Harn auftritt, die eine Wachstumszunahme des Kapaunenkammes bewirkt. MARRIAN und BUTLER haben in einem derartigen Fall eine Substanz von der Bruttoformel $C_{21}H_{36}O_3$ isoliert, der vorstehende Strukturformel zukommt. Diese Substanz ist in dem Harn Gesunder nicht vorhanden. Der Harn der Kranken gibt ohne weitere chemische Verarbeitung eine Hahnenkammreak

um eine, sondern um eine recht große Zahl von Substanzen handelt, die eine androgene Wirkung entfalten und von den Nebennierenadenomen in großer Menge gebildet werden. Sie erscheinen im Harn, wo sie sich mittels der Methode nach ZIMMERMANN chemisch nachweisen lassen. Nach MASON und KEPLER

ist die Ausscheidung dieser 17 Ketosterine in Fällen von Adenomen besonders reichlich und bei Hyperplasien sehr viel spärlicher

Aus diesen Befunden schließt der englische Arbeitskreis daß das genito adrenale Syndrom die Folge der Bildung besonderer androgener Substanzen ist die sich histochemisch durch die Ponceaufuchsin Reaktion nachweisen lassen Sie spielen auch in der Embryonalentwicklung eine Rolle und werden in der Norm vorübergehend auch bei weiblichen Feten gebildet Bei dem genito adrenalen Syndrom handelt es sich um einen Rückschlag in diese Zeit der Embryonalentwicklung Die Nebennieren waren demnach die Sexualdrüsen der Embryonalzeit *Wenn die Bildung der androgenen Substanzen im Embryonal*leben des weiblichen Fetus die als normal zu betrachtende Spanne von 4 Wochen überschreitet so würde dies eine partielle Umwandlung des weiblichen Geschlechtsapparates zu dem männlichen Typ zur Folge haben und damit zu dem Pseudohermaphroditismus femininus führen Der Rückschlag in diese Epoche der Sexualentwicklung nach der Geburt bzw nach der Pubertät hat die verschiedenen oben erwähnten Formen des genito adrenalen Syndroms zur Folge Bei der übergeordneten Stelle der Hypophyse kann auch diese einen derartigen Rückschlag bewirken und es resultiert dann das CUSHINGsche Syndrom Diese Anschauung ist gut untermauert und die Befunde sind bereits von anderer Seite bestätigt worden so daß zur Zeit kein Grund besteht sie zu bezweifeln

Nebennierencarcinome i t
er hat man zur Erklärung
e Nebenniere fordere die
ntwicklung des normalerweise unterdrückten heterosexuellen Geschlechtes Doch liegt heute eine Reihe von Befunden vor die auch dieses Problem einer Klärung näherbringt So wurden in einer Reihe von Fällen (BITTORF LISSER IMPSON) in dem Harn derartiger Kranker eine oestrogene Substanz nachgewiesen ie mit dem Oestron sicher nicht identisch ist chemisch aber noch nicht weiter ntersucht werden konnte In dem Fall von SIMPSON verschwand diese Substanz nach operativer Entfernung des Carcinoms und trat erneut auf als sich Metastasen ausbildeten die den Tod des Patienten herbeiführten Gleichzeitig konnte SIMPSON einen Fall von Virilismus als Folge eines Rindencarcinoms bei iner Frau beobachten Die histologische Untersuchung der beiden Carcinome rgab *Differenzen in der Zellstruktur* Wir müssen aus diesen Erkenntnissen hließen daß in Nebennierenrindencarcinomen nicht nur androgene sondern uch oestrogene Substanzen gebildet werden können Das genito adrenale Synrom beim Manne wäre also die Folge der Bildung oestrogener Substanzen

E. Die Paragangliome des Nebennierenmarkes.

Tumoren des Nebennierenmarkes die hormonal bedingte Störungen hervor ıfen sind relativ selten Die Erkrankung verteilt sich auf beide Geschlechter
Der jüngste beobachtete Patient
war 10 Jahre alt der älteste
ts bei einem $1^1/_4$jährigen und
jährigen Kinde vor
a)
erder
ıf der
ctoris erinnern Die Kranken sind blaß haben kühle Extremitäten und eine armorierung der Haut Sie klagen über Herzklopfen Ohrensausen Übel ıtsgefühl leichte Benommenheit heftige Leibschmerzen mitunter auch

Erbrechen und Zittern Es besteht ein höchst quälender und beängstigender Zustand In diesen Anfällen steigt der Blutdruck auf sehr hohe Werte bis 300 mm Hg an, und auch die Pulsfrequenz ist erhöht Am Ende des Anfalles tritt Schweißausbruch ein, und nicht selten eine Polyurie, während zu Beginn des Anfalles die Harnausscheidung sistiert Im Harn kann die Zuckerprobe positiv ausfallen Die Anfälle dauern meist 5—15 Minuten, sie können sich aber auch über Stunden erstrecken Sie werden durch geringfügige äußere Anlässe ausgelöst, wie seelische Erregungen und leichte körperliche Anstrengungen KALK berichtete, daß er in einem Fall in der Lage war, durch Druck

die keine typischen Anfälle boten, dafür aber periodisch auftretendes Unwohlsein, Schwindel und ähnliche Erscheinungen, wobei der Blutdruck nur unwesentlich erhöht war

In der anfallsfreien Zeit bestehen keine Symptome Blutdruck, Herztätigkeit und Herzgröße sind normal Auch der Harn zeigt keine krankhaften Veränderungen, höchstens eine positive Eiweißprobe Bei längerer Krankheitsdauer entwickelt sich immer das Bild eines malignen Hochdruckes mit Augenhinter

wurde auch die Entwicklung eines Diabetes beobachtet, so z B v GREEN Nur bei Zuckerbelastungen findet sich ein abnorm starker und langanhaltender Blutzuckeranstieg

Einiger besonderer Verlaufsformen muß noch gedacht werden Es kommt vor, daß die Markgeschwulste lange völlig symptomlos bleiben, bis sich dann plötzlich ein ganz schweres Krankheitsbild entwickelt, das unter schweren abdominellen Erscheinungen und Kreislaufstörungen rasch zum Tode führt Das klinische Bild gleicht einer schweren Vergiftung (SCHNEIDER) Wie die Autopsie zeigt, ist die

Die ein,

schriebe

die kei

Diabetes aufwies Der Tod erfolgte in einem komatösen Zustand

thro

Syn

Kra

Die *Krankheitsdauer* erstreckt sich über 5—10 Jahre Das Leben der Kranken ist durch das Auftreten einer Apoplexie meistens im Anfall gefährdet In einigen Fällen wurden final komatöse Zustände beobachtet die als Vergiftung mit Adrenalin gedeutet werden Die Erkrankung endet immer tödlich durch Herzinsuffizienz, Apoplexie oder Nephrosklerose

b) Pathologische Anatomie. Pathologisch anatomisch liegen diesen Fällen reife nichtmaligne Tumoren des Nebennierenmarkes zugrunde, die eine positive

Chromreaktion ergeben und als Paragangliome oder Phäochromocytome bezeichnet werden. Derartige Tumoren können sich nicht nur vom Nebennierenmark, sondern überhaupt von dem chromaffinen Gewebe entwickeln. Bei der Autopsie wurden in den Gefäßen häufig arteriosklerotische Veränderungen gefunden. Diese bestehen aber vorwiegend in der Media und können mit den gewöhnlichen arteriosklerotischen Prozessen in der Intima nicht identifiziert werden.

Die Tumoren bewirken die oben geschilderten Symptome durch eine vermehrte Adrenalinproduktion. Mehrfach ist in der letzten Zeit der Nachweis *erheblicher* Adrenalinmengen in diesen Tumoren geführt worden. So fand z. B. KALK 375—500 mg Adrenalin in einem derartigen Tumor gegenüber einem Gehalt von 8 mg in der normalen Nebenniere. Im Blut ist jetzt BEER und Mitarbeitern der Nachweis einer Substanz geglückt, die wohl mit dem Adrenalin identifiziert werden kann. Auffallend und zur Zeit noch nicht zu klären ist das periodische Auftreten des Adrenalins im Blut, das dann zu den charakteristischen Anfällen führt. Außerhalb dieser Anfälle besteht offenbar kein vermehrter Adrenalingehalt des Blutes.

c) Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose stützt sich auf die charakteristischen *Anfälle mit Blutdruckkrisen. Auch die für Nephritis sprechenden* Veränderungen an dem Augenhintergrund ohne einen entsprechenden Harnbefund sind ein diagnostisch verwertbares Symptom. Die typischen Blutdruckkrisen sind auch zuweilen vermißt worden. Wir dürfen daher heute sagen, daß jeder Fall von malignem Hochdruck, bei dem eine renale Genese auszuschließen ist, auf ein Phäochromocytom verdächtig sein muß. Die Röntgenaufnahme kann zur Diagnose mit herangezogen werden, insbesondere bei gleichzeitigem Pyelogramm. Wenn auf diesem Wege eine Klärung nicht möglich ist, kann man auch ein perirenales Pneumogramm durchführen, das nach BISKIND und Mitarbeiter in 4 von 5 Fällen zu einem positiven Resultat führte. Zuweilen sind die Tumoren auch so groß, daß sie der Palpation zugängig sind. Die Diagnose ist nur dann schwierig, wenn die Kranken erst im vorgeschrittenen Stadium mit dauerndem Hochdruck, Augenhintergrundveränderungen und schwerem Harnbefund, evtl. mit apoplektischem Insult in die Behandlung kommen.

[illegible] Adrenalin-Antagonisten [illegible] r [illegible]

d) Prognose. *Die Prognose ist bei unbehandelten Fällen schlecht.* Nach Ablauf von 10—12 Jahren führt die Erkrankung meist durch einen apoplektischen Insult zum Tode.

[illegible] Die [illegible] mors [illegible] den [illegible] einem starken Abfall des Blutdrucks [illegible] Zeichen des Versagens des Kreislaufes zum Tode kommen kann. Dieser postoperative Shock ist fast die Regel, er wurde unter 18 Fällen 16mal beobachtet. 4 Patienten starben im Shock. In der Mehrzahl der mitgeteilten Fälle wurde aber die Op[illegible] nach Entfernung des Tumors eine [illegible] wie in dem Falle von [illegible]INNEWEH [illegible]te Angabe, daß meist die linke Nebenniere der Sitz [illegible] nach BACHMANN nicht zutreffend. Die Seitendiagnose kann evtl. durch ein Pyelogramm, das einen Tiefstand der Niere der *betreffenden Seite zeigt, vor der Operation gestellt* werden. Eine andere Therapie als die Operation gibt es nicht, insbesondere auch keine Möglichkeit, den Anfall zu coupieren.

F. Therapie mit Nebennierenrindenpräparaten[1].

Die Hormonbehandlung der Addisonschen Krankheit.

Zur Hormontherapie mit Nebennierenrindenhormon stehen grundsätzlich zwei Präparate verschiedener Herkunft zur Verfügung und zwar Extrakte aus der Nebenniere und synthetisch hergestelltes Corticosteron, das meistens als Desoxycorticosteronacetat zur Anwendung kommt. Beide Präparate sind wirksam. Die Gesamtextrakte aus der Nebenniere werden meistens biologisch testiert und in verschiedenen Einheiten deklariert. Es handelt sich um wäßrige Lösungen, die sowohl subcutan als auch intravenös injiziert werden können. Zu beiden Arten von Präparaten ist zu sagen, daß sie nach den amerikanischen Arbeiten besonders wirksam sind in bezug auf die Überlebenszeit und den Mineralhaushalt, weniger hingegen auf den Kohlenhydratstoffwechsel und damit also keinen vollwertigen Ersatz darstellen. Das ist theoretisch sicher zutreffend und die Zukunft mag uns vielleicht Mischungen aus den verschiedenen wirksamen Steroiden bringen, die vielleicht wirksamer sind als die heute zur Verfügung stehenden Präparate. Doch ist vom praktischen Gesichtspunkt zu sagen, daß beide Arten von Präparaten durchaus in der Lage sind, die Nebenniereninsuffizienz des Menschen voll zu kompensieren und den Addisonkranken bei bester Gesundheit zu halten.

Als Verabfolgungsform sind die verschiedensten Wege möglich. Die Nebennierenrindenhormone werden auch oral gut resorbiert, das trifft für beide Arten von Präparaten zu. Wie HOLLWEG zeigte, findet in alkoholischer Lösung auch eine percutane und eine perlinguale Resorption statt. Doch ist bei oraler Gabe die 3—4fache Dosis erforderlich. Die Steroide der Nebennierenrinde sind öllöslich und können daher nur intramuskulär gegeben werden. Durch eine Glukosidverbindung gelang die Schaffung eines gut wasserlöslichen Produktes, das wegen der Möglichkeit der intravenösen Injektion Bedeutung in der Behandlung der Krise hat. Um die tägliche Injektion zu vermeiden, haben zuerst THORN und Mitarbeiter den Weg beschritten, Krystalle zu implantieren. Das Verfahren hat sich bewährt und findet heute weitgehende Anwendung. Man macht an der Bauch- oder Rückenhaut eine kleine Incision und schafft mit einer spitzen Pinzette eine kleine Tasche unter der Haut, in die man die für diese Zwecke hergestellten Preßlinge einführt und die Hautwunde mit einer Klammer schließt. Die Preßlinge zur Implantation enthalten 100 mg. Eine Zwischenform zwischen den Preßlingen und den öligen Lösungen hat die Ciba geschaffen mit den sog. Krystallampullen, in denen sich Desoxycorticosteronkrystalle befinden, die vor der Injektion aufgeschüttelt werden müssen und dann tief intramuskulär injiziert werden.

Für die Frage der Dosierung lassen sich naturgemäß keine präzisen Angaben machen, sie muß dem jeweiligen Fall angepaßt werden. Die Erhaltungsdosis des Addisonkranken liegt wesentlich unter den Dosen, die zur Beseitigung einer Krise erforderlich sind. Sie liegen höher bei progredienten Tuberkulosen. In leichten Fällen wird man sicher unter Beachtung der erforderlichen Diät mit der oralen Medikation auskommen. In mittelschweren Fällen benötigt man von den wäßrigen Rindenextrakten 2—5 ccm täglich, vom Desoxycorticosteron bis zu 5 mg, das ist aber schon eine relativ hohe Dosis, die meist nicht täglich erforderlich ist. In allen chronischen Fällen wird man heute aber nach Möglichkeit zur Implantation übergehen. Die Implantation soll aber erst vorgenommen werden, wenn die Einstellung mit einem öllöslichen Präparat durchgeführt wurde. Nach

[1] Auf eine Darstellung der Adrenalintherapie kann verzichtet werden, da Adrenalin therapeutisch außer als Zusatz zu Lokalanästhetika nur selten Anwendung findet.

Firor läßt sich dann die Implantationsdosis berechnen 5 mg Desoxycorticosteron täglich als intramuskuläre Injektion machen die Implantation von 125 mg erforderlich Firor hat bis zu 12 Preßlingen auf einmal implantiert Bei Implantation größerer Mengen ist naturgemäß die Resorption etwas höher, aber auch die Verweildauer länger, so daß man bei Dosen zwischen 200—400 mg

olle ist die Verfolgung des Blut

die Beobachtung der Dynamo

die implantierte Hormonmenge

auf die Neige geht und eine erneute Implantation erforderlich wird Cameron warnt jedoch vor der Bewertung des subjektiven Befindens als Maßstab für eine erneute Implantation und sagt, daß er immer mehr zu der Überzeugung kommt, daß man besser „nach dem Kalender" behandelt

Die Reduktion von Kalium in der Kost ist bei der Hormonbehandlung überflüssig und meist auch die zusätzliche Gabe von Kochsalz

Die Nebennierenrindensteroide können auch überdosiert werden und führen dann zu Schädigungen Mit den wäßrigen Extrakten ist eine Überdosierung wohl kaum möglich Solche Vergiftungsbilder sind uns von Ferrebee und Mitarbeiter, von Heni, Pentschew u a beschrieben worden Die Folgen der Überdosierung sind die Entwicklung von Ödemen, die Ausbildung eines dauernd

Von Ferrebee

Gordon

cortico

d eben

Ersatz

henden

kritischen Besprechung der einschlägigen amerikanischen Arbeiten darauf hin, daß in allen Beobachtungen die Frage der Kochsalzzufuhr zu wenig beachtet wurde Um derartige Schädigungen zu vermeiden, ist es sicher gut, bei mit Hormon behandelten Addisonkranken die zusätzliche Kochsalzzufuhr nicht über

Tabelle 16 Handelspräparate

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	Angegebener Gehalt	
			1 Amp	1 Stück
1 Hergestellt aus der Nebennierenrinde				
Cortidyn	Gesamtextrakt aus der Nebennierenrinde	Ampullen u Tabletten	1 ccm 5 corticodyname* ME	3 g Frischorgan
Cortineurin	Gesamtwirkstoffe der Nebennierenrinde in Verbindung mit Vitamin B_1 und Vitamin C	Ampullen	2 ccm	—
Pancortex	Gesamtextrakt aus der Nebennierenrinde	Ampullen	1 ccm	—
2 Synthetische Präparate				
Cortiron	Synthetisches Nebennierenhormon	Ampullen	2 5 u 10 mg	—
Percorten	Synthetisches Nebennierenhormon	Lingual Tabl	—	1 mg
		Amp 1 ccm	5 u 10 mg	—
		Kryst Amp 2 ccm	50 mg	—
	Desoxycorticosteron Glucosid Lösung	Implant Tabl	—	100 mg
		Percorten wasserlösl Amp 5 ccm	50 mg	

5 g zu wählen und sie sofort zu reduzieren, sobald sich Ödeme und Blutdrucksteigerung bemerkbar machen. Wenn man auf diese Komplikationen achtet, lassen sie sich sicher evtl. auch durch sofortige Reduktion der Hormonzufuhr

Beim Morbus Addison hat sich gezeigt, daß eine Reihe von Symptomen, wie insbesondere die Pigmentierungen, gut auf Ascorbinsäure ansprechen (s. Tabelle 16).

Die Anwendung der Nebennierenrindenpräparate bei anderen Krankheiten.

Es war sehr naheliegend, derart wirksame und lebenswichtige Substanzen, wie sie in den Nebennierenrindenpräparaten vorliegen, auch bei anderen Erkrankungen anzuwenden. Die Indikationsstellung entnahm man teilweise pathologisch-anatomischen Beobachtungen, teilweise klinischen Erscheinungen, die Hinweise auf eine verminderte Nebennierenfunktion enthielten. Zusammenfassend läßt sich heute über alle diese Indikationen sagen, daß sie die Erwartungen nicht erfüllt haben. So ist z. B. die Anwendung der Hormone bei der malignen Diphtherie wie überhaupt bei anderen Infektionskrankheiten nach anfänglich anscheinend guten Erfolgen doch zu einer schweren Enttäuschung geworden und kann heute nicht mehr empfohlen werden. Als weitere Indikationen seien Hauterkrankungen erwähnt, wie insbesondere Psoriasis und die Acne vulgaris. Aber auch über d
und in der
anscheinen
erbrechen (
nierenrindenpräparaten behandelt wurde. Kollapszustände jeder Art, vor allem auch schwere Verbrennungen sind weiter als Indikationsgebiet zu nennen, über die sich aber noch nichts Abschließendes sagen läßt. Auch in die Therapie der

rinde führen. So stellt die SIMMONDSsche Kachexie in ihren verschiedenen Formen zweifellos eine Indikation für die Corticosterontherapie dar. So haben z. B. KALK, V. BERGMANN, THADDEA, STRAUBE u. a. über recht gute Erfolge berichtet. Auch auf die Beobachtung von BAUER sei hingewiesen, der bei sexuellen Ausfallserscheinungen nach Operation eines ERDHEIMschen Tumors einen besonders guten therapeutischen Erfolg bei Kombination von Testosteron mit Desoxycorticosteron erzielte. In dieser Beobachtung ist die Tatsache, daß nur die Kombination beider Hormone ein optimales Ergebnis hatte, besonders hervorzuheben.

G. Die Rolle der Nebenniere bei anderen Erkrankungen.

I. Infektionskrankheiten.

Die Exstirpation der Nebennieren bewirkt eine erhöhte Empfindlichkeit *gegenüber einer Reihe von Giften* und gegenüber *Infektionen*. Von Giften seien z. B. genannt: Adrenalin, Phlorrhizin, Histamin, Morphin, Nicotin, artfremdes Eiweiß, Insulin, Thyreoidin und Diphtherietoxin. Auch gegenüber endogenen Giften zeigen sich nebennierenlose Tiere erhöht empfindlich. REISS führt z. B. die Carcinomkachexie zum Teil auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz zurück.
Des
über
nach
misc
seinen Mitarbeitern eingehender beschrieben wurden. Sie bestehen in Lipoidschwund, wabiger Degeneration, Zellzerfall, Hyperämie, schweren Blutungen bis zur totalen Infarzierung. Diese Änderungen mögen zum Teil darauf beruhen, daß die Nebennieren, wie bereits früher erwähnt, sehr stark durchblutet sind und die betreffenden *Gifte in relativ großer Menge* auf dem Blutwege in das Organ gelangen. Zum Teil sind sie die anatomische Unterlage dafür, daß die

Sicher tödliche Dosen von Diphtherietoxin wirken bei gleichzeitiger Gabe von Rindenhormon nicht tödlich (HERBRAND u. a.). Blutungen in der Nebennierenrinde sind bei Obduktionen von an Diphtherie verstorbenen Kindern ein recht häufiger Befund. Bei maligner Diphtherie haben BAMBERGER und NEVER eine
se
h

II. Hypertonie und Arteriosklerose.

Beziehungen zwischen Hypertonie, Arteriosklerose und den Nebennieren sind schon seit jeher vermutet worden, und es ist kaum möglich, auf das recht große Schrifttum zu diesem Problem ein
größerungen der Nebennierenrinde
Seite aber kein so regelmäßiger B
sprechende Zusammenhänge gelten konnte. LUCADOU hat die Mark-Rinden-Relation bei Hypertonie zugunsten des Markes verschoben gefunden, doch konnte er A
ohn
imm
die
tion
in dem an seelischen Erregungen reichen Leben des Großstadtmenschen ständig Reize zur Adrenalinausschüttung erfolgen, die auf die Dauer eine Hypertonie *zur Folge haben*. Gegen die Bedeutung des Adrenalins für den Hochdruck ist aber einzuwenden, daß es bis jetzt noch niemandem gelungen ist, in wirklich einwandfreier und einer Kritik standhaltenden Weise einen erhöhten Adrenalingehalt des Hypertonikerblutes nachzuweisen. Außerdem zeigte ROGOFF, daß

in die Blutbahn injiziertes Adrenalin so rasch verschwindet, daß bereits nach einem Blutumlauf nur noch der 10. Teil der injizierten Menge nachweisbar ist. Wenn man durch Dauerinfusion von Adrenalin beim Hund eine Hypertonie erzeugen will, so

delt, der in vielen Fällen nie zu einem Dauerhochdruck führt. Kommt es zur Ent

Versuche, in denen es ihm gelang, bei Kaninchen durch Verabfolgung eines Nebennierenlipoidkomplexes, der frei von Adrenalin war, bei gleichzeitiger oraler Gabe von reichlich Lipoiden Hochdruck und Arteriosklerose zu erzielen. Die Bedeutung der Lipoide für die Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen ist lange umstritten worden. Durch die Beziehungen der Nebennierenrinde zum Cholesterinstoffwechsel erhält diese Frage einen neuen interessanten Aspekt.

daß die Rinde wahrscheinlich die größere Bedeutung für den Blutdruck hat als das Mark. GOLDBLATT gelang es, durch eine partielle Abklemmung der Nierenarterien einen Dauerhochdruck zu schaffen, der mit dem Hochdruck bei Nierenerkrankungen in Parallele gesetzt werden kann. Auch von der VOLHARDschen Schule wurden ähnliche Befunde mitgeteilt. Dieser Hochdruck sinkt zu normalen Werten ab, wenn die Nebennieren entfernt werden. Er bleibt hoch nach Entfernung einer Entnervung der anderen und Entfernung des Markes dieser Nebenniere. Für die Aufrechterhaltung des Hochdruckes ist also in diesen Versuchen die Anwesenheit der Nebennierenrinde, nicht die des Nebennierenmarkes erfo

JORES und

nachweisen

diese Wirk

scheinen. Es ist auch durchaus fraglich, ob die Nebennieren bei jeder Form des Hochdruckes eine Rolle spielen. KYLIN hat als besondere Form den postklimakterischen Hochdruck herausgestellt und die gegensätzlichen Symptome zu der SIMMONDSschen bzw. ADDISONschen Krankheit betont. Man wird ihm darin zustimmen müssen, daß es sich bei diesem Hochdruck um eine Form handelt, der wahrscheinlich endokrine Störungen zugrunde liegen, und unter diesen kommt der Hyperfunktion der Nebennierenrinde sicher eine Bedeutung zu.

Auf alle Fälle ist es sicher verfrüht, wie es von französischen Autoren bereits geschehen ist, die Nebennieren operativ bei Hypertonie zu entfernen. Falls man sich überhaupt zu einem Eingriff an den Nebennieren in bestimmten Fällen von Hypertonie entschließt, kommt wohl nur der Versuch einer Röntgenbestrahlung in Frage (RAAB).

Die Keimdrüsen und ihre Krankheiten.

A. Entwicklungsgeschichte.

Im Hinblick auf das Krankheitsbild des *Hermaphroditismus in seinen verschiedenen* Formen ist es wichtig, sich über die hauptsächlichsten entwicklungsgeschichtlichen Daten

B. Anatomie.

Die Keimdrüsen sind Organe mit äußerer und innerer Sekretion. *Sie* bilden die für die Fortpflanzung wichtigen Zellen und die Sexualhormone.

I. Hoden.

Die Hoden, einschließlich Nebenhoden, erreichen beim erwachsenen Mann ein Gewicht, das zwischen 60 und 80 g schwankt. Sie werden von der Tunica vaginalis propria, dem Rest des Peritonealüberzuges und der sehr viel derberen Tunica albuginea umschlossen. Letztere sendet zahlreiche Septen in das innere des Hodens, durch die einzelne Läppchen abgeteilt werden. Die stark gewundenen Hodenkanälchen münden als Tubuli recti in das Rete testis und von diesem *durch eine größere* ... *Die Blutversorgung* des Hodens durch ... Der Hoden ist von weicher Konsistenz, ... Farbe. Die einzelnen Hodenkanälchen lassen sich bereits makroskopisch erkennen.

Der Hoden besteht aus dem generativen Apparat, den Zwischenzellen, aus Bindegewebe und Gefäßen. *Der generative Apparat wird durch die Hodenkanälchen* dargestellt, die durch ein mehrschichtiges Epithel, das der Bildung der Samenzellen dient, aufgebaut sind. An der Basis der Kanälchen, der Membrana propria unmittelbar aufliegend, finden sich die langen zylindrischen SERTOLI-Zellen, die mit den Spermiogonien eine alternierende Reihe bilden. Aus letzteren entwickeln sich die Spermiocyten, aus diesen die Spermatiden, die nur noch sehr wenig Protoplasma und einen kleinen Kern aufweisen. Aus den Spermatiden ... gewebe besteht aus Bindegewebe ... oren ... das engste Verbindungen zum vegetativen Nervensystem aufweist ... In ... Hoden liegen die Kanälchen dicht nebeneinander, ... h nur an den Knotenpunkten *zusam*... her. Nach SAND und OKKELS ist die Nervenversorgung der Hoden sehr viel reichlicher als bisher vermutet. Die

Nervenfasern gehen besonders enge Beziehungen zu den LEYDIGschen Zellen ein. Eine wechselseitige Beeinflussung sowohl des Nervensystems auf diese Zellen wie auch umgekehrt erscheint möglich.

II. Ovar.

Die Ovarien sind im Abdomen von einem Epithelüberzug überzogen und durch eine Peritonealduplikatur mit den Tuben verbunden. Sie haben ein Gewicht von etwa 6 g, sind von derber Konsistenz, zeigen eine grobhöckerige Oberfläche und eine weißliche Farbe. Das Ovar der geschlechtsreifen Frau besteht aus den Follikeln und dem interstitiellen Gewebe. In der Rinde finden sich in großer Zahl die Primordialfollikel, die aus der von Granulosazellen umgebenen Eizelle bestehen. Alle Primordialfollikel, einige 100000 an der Zahl

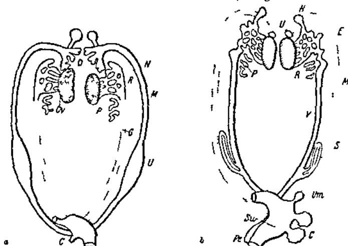
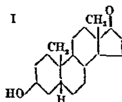
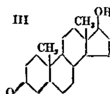


Abb. 74 a und b. Schematische Zeichnung der Entwicklung der Geschlechtsorgane. a bei der Frau. Ov Ovarium, O Ostium tubae, M Salpinges (oberster Abschnitt der MÜLLERschen Gänge), U Uterus, G GARTNERscher Kanal, C Clitoris, P Paroophoron. b beim Manne. H gestielte Hydatide, U ungestielte Hydatide, E Epididymis, M MÜLLERscher Gang, V Vas deferens, S Samenblase, Um Uterus masculinus, R Rete testis, P Paradidymis, Su Sinus urogenitalis, C COWPERsche Drüse, Pe Penis. (Nach TAGE KEMP und HARALD OKKELS.)

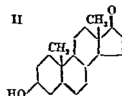
sind bereits bei der Geburt vorhanden. Einzelne dieser Follikel reifen. Das Epithel wird mehrschichtig, es bildet sich eine doppelte Bindegewebeschicht um den Follikel, die Theca interna und externa. Das Ei liegt in einer Zellanhäufung, dem Cumulus oophorus. Während des Wachsens und Reifens kommt es zur Bildung der Follikelhöhle, die den Follikelsaft enthält. Der Follikel wächst beträchtlich und wölbt sich über die Oberfläche des Ovars vor. Schließlich platzt der Follikel, das Ei wird ausgeworfen und von den Fimbrien aufgenommen, die sich wahrscheinlich unter hormonalen Einflüssen auf die Stelle des reifenden Follikels gelegt haben (MIKULICZ-RADECKI, CAFFIER). Jetzt beginnen im Follikel die Zellen der Theca interna zu wuchern und es bilden sich große Zellen, die den Gelbkörper kennzeichnen. Den Gelbkörper bezeichnet man heute als Granulosazelldrüse. Wird das Ei befruchtet, so entwickelt sich das Corpus luteum



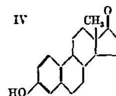
Androsteron $C_{19}H_{30}O_2$



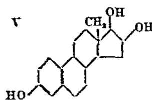
Testosteron $C_{19}H_{28}O_2$



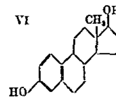
Dehydroandrosteron $C_{19}H_{28}O_2$



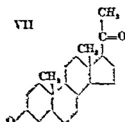
Oestron $C_{18}H_{22}O_2$



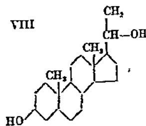
Oestriol $C_{18}H_{24}O_3$



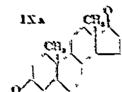
Oestradiol $C_{18}H_{24}O$



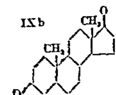
Progesteron $C_{21}H_{30}O_2$



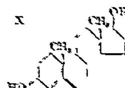
Pregnandiol $C_{21}H_{36}O_2$



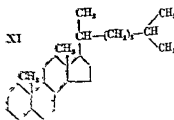
Androstendion ♂



Δ Androstendion ♀



Androstendiol ♂?



HO

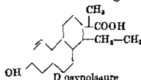
Cholesterin

Ob es sich bei diesen Verjüngungen um Hormonwirkungen handelt ist etwas fraglich geworden nachdem Romeis bei Ratten auch durch Implantation von Lebergewebe von jugendlichen Tieren eine Reaktivierung feststellen konnte

IV. Die Sexualhormone.

Die chemische Forschung der letzten Jahre die sich im wesentlichen an die Namen Butenandt Doisy und Marrian Laqueur Dirscherl Ruzicka Scholler u a knupft hat die Konstitution der Keimdrusenhormone auf

zukommen Zur Kennzeichnung dieser Gruppen spricht man von mannlichen und weiblichen Pragungsstoffen Dabei ist es aber bemerkenswert daß weder die mannlichen noch die weiblichen Pragungsstoffe in diesem Sinne reine Wirkungen entfalten Große Dosen beider Wirkstoffreihen wirken auch auf die Organe des anderen Geschlechts Ein rein weiblicher Effekt wird nur durch das Progesteron ausgelost Korenschewsky schlägt daher vor von Sexualhormonen mit 1 hauptsachlich mannlichen 2 hauptsachlich weiblichen und 3 bisexuellen Eigenschaften zu sprechen Unter letzterer Gruppe versteht man diejenigen Stoffe die beide Wirkungen entfalten und daher auch als Zwitterstoff bezeichnet wurden In der Tabelle stellt Nr X das Androstendiol ein Beispiel eines solchen Zwitter stoffes dar Die interessante Frage nach der chemischen Konstitution in ihrem Verhalten zur pharmakologischen Wirkung ist noch kaum zu beantworten Auf der einen Seite sehen wir daß geringfugige Anderungen an den Seiten ketten den Wirkungscharakter der Sterine vollig umstellen auf der anderen zeigte es sich daß noch nicht einmal die Erhaltung des Sterinskeletes fur die Wirkung erforderlich ist Beim Studium von Abbauprodukten des Oestrons fand Doisy eine Substanz die jetzt von Miescher chemisch isoliert und als Diosynol bezeichnet wurde Sie hat die untenstehende Strukturformel Sie entfaltet sogar bei oraler Verabfolgung eine eindeutige oestrogene Wirkung Auch an die oestrogene Wirkung der Stilbene sei in diesem Zusammenhang er innert die in ihrer chemischen Struktur vollig von dem der Steroidhormone abweicht



In chemischer Hinsicht sind alle Sexualhormone Sterine die sich vom Chole sterin ableiten Es ist noch nicht bekannt ob sie im Organismus aus dem Chole sterin durch oxydativen Abbau entstehen oder ob sie alle auf dem Wege eines gleichartigen Aufbaues in den Gonaden oder auch in der Nebennierenrinde gebildet werden Nach Versuchen von Bloch ist es sehr wahrscheinlich daß das Cholesterin die Muttersubstanz der Steroidhormone ist Bloch gab Chole sterin das Deuterium enthielt einer Frau in der Gravidität und fand Deu terium im Pregnandiolglukoronat des Harnes wieder Cholesterin wird im Or ganismus synthetisiert Reichstein hat auf die Moglichkeit hingewiesen daß die Steroide aus den Dreierketten des Kohlenhydratstoffwechsels—Glycerin Al dehyd Dioxyaceton usw —gebildet werden konnen Das Sterinskelet läßt sich unschwer in solche Dreierketten zerlegen

Daher erklärt sich, daß der Harn nach Säurehydrolyse eine stärkere Reaktion im ALLEN DOISY-Test gibt als im nativen Zustand

c) *Oestradiol* (VI) Die Substanz wird auch als Dihydrofollikelhormon bezeichnet Sie unterscheidet sich von dem Oestron durch einen Mehrgehalt an zwei Wasserstoffatomen Sie wurde zunächst nur chemisch dargestellt, bis DOISY und Mitarbeiter sie auch im Schwangerenharn nachwiesen Sie hat ein Interesse, da ihr Monobenzoat therapeutisch besonders wirksam ist SCHÖLLER und Mitarbeiter finden die einmalige Injektion von 10000 ME des Benzoats

stra

uppe

von

inge

sprochen werden kann, ist noch nicht entschieden Der Begriff Follikelhormon ist einstweilen biologisch aufzufassen Es werden darunter nach BUTENANDT alle Stoffe der Oestrongruppe verstanden Wahrscheinlich bildet das Ovar Oestradiol, den biologisch wirksamsten Körper aus der Gruppe der weiblichen Prägungsstoffe Durch Implantationsversuche ist es erwiesen, daß der reifende Follikel das Brunsthormon bildet Das Zwischengewebe sowie der Primordialfollikel sind biologisch unwirksam (ZONDEK und ASCHHEIM) Der Follikelsaft ist hormonhaltig Es ist noch strittig, ob die Granulosazellen oder die Thecazellen das Follikulin bilden Nach ZONDEK und ASCHHEIM die an der Wand des sprungreifen Follikels Theca und Granulosazellen trennen konnten, lieferten erstere im Implantationsversuch Brunsterscheinungen Ein reifer Follikel enthält etwa 8—12 Einheiten Hormon Auch in dem Corpus luteum ist Follikelhormon nachgewiesen worden

Vorkommen. In dem Harn von Männern und Frauen ist Follikelhormon als Schwefelsäureester stets vorhanden

Mengen schwanken sehr Neuere

frühere Dies hängt damit zusam

Säurehydrolyse vielfach nicht durc

ester des Oestrons sind im Harn noch Oestriol und Oestradiol nachgewiesen worden Über den Hormongehalt von Harn und Blut während des Menstruationszyklus und während der Gravidität soll später berichtet werden (s S 329) Im Männerharn finden sich etwa 50 bis 200 ME pro Liter Besonders reich an Follikulin ist der Harn der trächtigen Stute, der Hengstharn und der Hengsthoden Im Hengstharn finden sich z B nach saurer Hydrolyse 100000 bis 200000 ME pro Liter und im Hengsthoden etwa 66000 ME (ZONDEK) Die

wird nicht nur durch die Nieren und den Kot ausgeschieden, sondern zum Teil auch im Organismus und zwar in den Nieren und wahrscheinlich auch in der Leber zerstört (FEE und Mitarbeiter ROBSON und Mitarbeiter)

Wirkungen Das *Brunsthormon bewirkt* beim infantilen wie kastrierten Tier das Auftreten einer Brunst mit den charakteristischen Änderungen des Scheidenabstriches (Schollenstadium) und eine Vergrößerung des Uterus (s Abb 75)

n der Leber an In der Graviditat beträgt die Pregnanediol Ausscheidung in den ersten 4—5 Monaten 5—10 mg und steigt dann auf 2o gegen Ende der Gra viditat auf 54 mg an

l) Die Beziehungen zwischen weiblichen und mannlichen Pragungsstoffen und die Wirkungsweise der Sexualhormone

Das Bauprinzip ist fur alle Sexualhormone das gleiche Die weiblichen Pra gungsstoffe sind ungesattigte die mannlichen gesattigte bzw nahezu gesattigte Verbindungen mit hochstens einer Doppelbindung Die Follikelhormongruppe nthalt außerdem nur eine die Androsterongruppe zwei Methylgruppen im

n

ungen Mannern finden sich nach GLASS taglich 4—5 γ Oestronstoff im Harn Als Bildungsort auch der heterologen Sexualhormone werden die Sexualdrusen elbst angenommen *Dafur spricht vor allem der besonders reiche Follikulin* ehalt des Hengsthodens Fur die Bildung der androgenen Substanzen bei der rau kommt die Nebennierenrinde in Frage Das gemeinsame Vorkommen nannlicher wie weiblicher Pragungsstoffe bei beiden Geschlechtern hat die Auffassung nahe gelegt daß beide Gruppen von Pragungsstoffen im Organismus neinander ubergehen konnen Die nahe chemische Verwandtschaft der Hormone und die Moglichkeit durch geringfugige Anderungen den einen Korper in den nderen uberzufuhren machen dies theoretisch wahrscheinlich doch liegen ichere Beweise fur die Richtigkeit dieser Auffassung noch nicht vor Sehr große Dosen mannlichen Sexualhormons uben bei kastrierten weiblichen Tieren Folli

exualhormone auf die Hypophyse Die Bildung der gonadotropen Hormone wird durch die Sexualhormone vollig unterdruckt Es fallt damit der physio ogische Stimulus fur die Keimdruse fort und sie verfallt einer Atrophie Ein Antagonismus zwischen den weiblichen und mannlichen *Pragungsstoffen besteht* emnach nicht Es ist daher auch richtiger bei entgegengesetzt gerichteter Therapie nicht von paradoxer sondern dem Vorschlag von LEMKE entsprechend on heterologer Anwendung zu sprechen

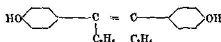
Es ist ohne Schwierigkeit moglich z B durch Verlagerung einer Doppel (s S 312) aus einem mannlichen einen kehrt Besonders interessant sind

us einer noch unbekannten Vorstufe gebildet werden Sichere Anhaltspunkte ur die Art wie der Organismus die Bildung die er biologisch wichtigen Sterine ollzieht besitzen wir zur Zeit noch nicht

Über die *Wirkungsweise der Sexualhormone* ist noch relativ wenig bekannt TEINACH hat gezeigt daß sie eine starke Hyperamisierung bewirken die sich icht nur auf die Sexualorgane beschrankt sondern besonders auch das Gehirn

betrifft Vielleicht ist es möglich, daß ein Teil der allgemeinen Stimulierung welche die Sexualhormone ausüben mit dieser besseren Hirndurchblutung zusammenhängt Auf die Sexualorgane üben sie einen Wachstumseffekt aus Die Beobachtung daß dieser Wachstumseffekt nicht sehr spezifisch ist und sich, abgesehen von den Wirkungen des Progesterons, durch eine ganze Reihe chemisch verwandter Stoffe erzielen läßt legt die Vermutung nahe, daß die Sexualhormone nur Reizstoffe sind die nicht in irgendwelche chemische Umsetzungen eingreifen Das ist von REYNOLDS und FOSTER auch tatsächlich bewiesen worden inde[illegible]
der
Pow
werc .

ist weiter wahrscheinlich durch den Nachweis eines erhöhten Acetylcholingehaltes des Uterus kastrierter Kaninchen bereits eine Stunde nach intravenöser Injektion von Oestron Daß die Wirkungen der Sexualhormone auch von chemisch völlig anderen Körpern ausgelöst werden können haben ROBINSON und DODDS gezeigt Diphenylmethanderivate weisen einen schwachen Follikulineffekt auf, der wenn die Methangruppe durch eine Athylengruppe ersetzt wird eine erhebliche Steigerung erfährt Unter diesen Körpern, die als *Stilbene* bezeichnet werden erwies sich das *Diäthylstilboestrol*



als besonders wirksam 0 25 γ dieser Substanz waren wirkungsgleich mit 0 6 γ Oestron Irgendwelche Unterschiede in der Wirkungsweise dieser Stilbene mit dem Follikulin konnten bisher noch nicht ermittelt werden und der Acetylcholingehalt des Uterus steigt nach ihrer Verabfolgung nicht an Dies würde doch für einen anderen Wirkungsmechanismus sprechen

e) Extragenitale Wirkungen der Sexualhormone

Die Sexualhormone entfalten ihre Wirkung nicht nur auf die Sexualorgane und die sekundären Geschlechtsmerkmale sondern zeigen darüber hinaus eine ganze Reihe von allgemeinen Wirkungen die zum Teil heute auch therapeutisch benutzt werden Wie bereits erwähnt ist eine hervorstechende Wirkung die Förderung der Durchblutung und zwar der Durchblutung vorwiegend der Bauch und Beckengefäße der Gehirn der Haut und der Herzgefäße Wie RATSCHOW nachwies läßt sich das Auftreten einer Gangran durch Adrenalin oder Ergotamin bei gleichzeitiger Anwendung von Oestron verhindern Beim Menschen hat man nach Anwendung der Sexualhormone einen Anstieg der Hauttemperatur nachgewiesen Ein weiterer Angriffspunkt liegt im Muskelstoffwechsel Die herabgesetzte körperliche Kraft ist ein Charakteristikum des *Kastraten und Eunuchen* Seit den Untersuchungen von SCHITTENHELM und BUHLER wissen wir daß Kastrate im Harn Kreatinin ausscheiden und daß diese Kreatinurie nach männlicher Hormondrüsentherapie schwindet Der Glykogen und Phosphatgehalt des Muskels ist nach Kastration vermindert, auch der Herzmuskel verarmt nach SCHUMANN an diesen beiden Stoffen Beim kastrierten Tier gleicht sich der Glykogenschwund langsam wieder aus Auch der Cholesteringehalt des Blutes ist beim kastrierten Tier wie beim Eunuchen erhöht so daß Hypercholesterinämie ein sehr charakteristischer Befund für Keimdrüseninsuffizienz ist

Auf Beziehungen zur Blutbildung deutet die Tatsache hin, daß eine Reihe von Blutkrankheiten eine Bindung an das Geschlecht aufweist. HOLZ und Mitarbeiter zeigten, daß große Dosen von Oesteron beim Hund die Knochenmarktätigkeit völlig zerstören und zum Tode der Versuchstiere und *Agranulocytose* führen. Nach FEUCHTINGER sollen kleine Dosen die Knochenmarkstätigkeit anregen, große sie hemmen. Auf die Anämien in der Gravidität sei in diesem Zusammenhang hingewiesen.

Beim Kastraten entwickelt sich die als eunuchoider Hochwuchs bekannte eigenartige Wachstumsstörung, deren Wesen noch nicht geklärt ist. Zwischen *dem Keimdrüsenhormon und dem Wachstumshormon der Hypophyse* besteht ein gewisser Antagonismus. Durch große Gaben von Keimdrüsenhormon ist es möglich, die Epiphysen zum Verschluß und das Wachstum damit zum Abschluß *zu bringen.*

D. Die Geschlechtlichkeit.

Die hormonale Steuerung der mit d
gange spielt eine wichtige Rolle, doch
wickelten Organismus, erst dann wen
Keimdrüsen ihre Tätigkeit. Die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Geschlecht

hindurch unter dem Eindruck der Wirkungen der Sexualdrüsen erkannt worden. Erst heute haben wir erkannt, daß manche Störungen des Sexualcharakters,

kenntnissen der zygotischen Sexualität, wie sie insbesondere durch die ausgedehnte Forschung von R. GOLDSCHMIDT gewonnen wurden, vertraut machen.

I. Die zygotische Geschlechtlichkeit.

Jede Zelle enthält einen väterlichen und einen mütterlichen Chromosomensatz. Für den Sexualcharakter sind bestimmte Geschlechtschromosome maßgebend. In den Chromosomen muß ein stoffliches, vielleicht ein fermentartig wirkendes Agens enthalten sein. Hier beginnen sich die Grenzen zwischen zygotischer und hormonaler Geschlechtlichkeit zu verwischen, denn auch die zygotische Geschlechtlichkeit ist damit hormonaler Natur, wenn es sich auch nur um bestimmte Zellhormone handelt. In der männlichen Zelle haben wir zwei Männlichkeitsfaktoren *M* und einen Weiblichkeitsfaktor *F*[1]. In der weiblichen Zelle sind zwei Weiblichkeitsfaktoren *F* und zwei Männlichkeitsfaktoren *M*. Die männliche *Zelle würde* also ausgedrückt durch das Symbol *MMF*, die weibliche durch *MMFF*. Bei der Reifeteilung entstehen zwei Zellen mit nur ½ Chromosomensatz,
d. h., wir haben zwei Arten
mit *MF*, aber nur eine Ar
solcher Zellen erhalten wir d
weibliche Zellen. Diese Geschlechtschromosomen werden nun bei jeder weiteren Teilung weitergegeben, so daß also jede Zelle unseres Körpers männlichen oder

[1] Die Geschlechtschromosomen werden als *X* und *Y* Chromosomen, die in ihnen wirksamen Faktoren nach GOLDSCHMIDT als *M* und *F* bezeichnet.

weiblichen Charakter hat. Es wurde nun von GOLDSCHMIDT die experimentell gut begründete Vorstellung entwickelt, daß diesen Faktoren gewisse Stärken oder Valenzen innewohnen. Wenn wir z. B. mit MOSKOWICZ F = 40, M = 30 setzen, so würde die männliche Zelle 60 (MM) gegen 40 (F) und die weibliche 60 (MM) gegen 80 (FF) haben, d. h. in dem einen Fall würde die Männlichkeits-, in dem anderen die Weiblichkeitsvalenz überwiegen. Durch ein derartiges Überwiegen des einen Geschlechtes gegenüber dem anderen — man spricht von *Epistase* — ist die normale Geschlechtsentwicklung überwiegend zygotisch. Bei den Wirbellosen erfolgt die Embryonalentwicklung garantiert. Bei den Wirbeltieren sind mit dem Ausschlüpfen aus der Puppe geschlechtsreif. Der Schmetterling z. B. legt nach relativ kurzer Lebensperiode seine Eier ab und stirbt. Das Wirbeltier hat aber mit seiner Geburt noch eine lange Lebens- und Entwicklungsperiode vor sich, und es ist möglich, daß die Zellgeschlechtlichkeit für diese nicht ausreicht.

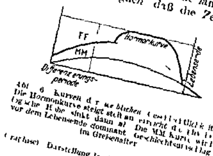


Abb. 76. Kurven der weiblichen Geschlechtlichkeit. Die Hormonkurve steigt steil an, erreicht die physiologische Höhe, sinkt dann ab. Die MM-Kurve wird vor dem Lebensende dominant. Geschlechtsumschlag im Greisenalter.

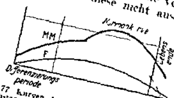


Abb. 77. Kurven der männlichen Geschlechtlichkeit. Die Distanz der Kurven ist größer als in Abb. 76. Die Hormonkurve tritt später auf, steigt langsamer an, sinkt langsamer. Die Kurven der Zellgeschlechtlichkeiten überkreuzen sich erst nach dem Lebensende.

Graphische Darstellung des Zusammenwirkens der zygotischen und hormonalen Geschlechtlichkeit beim Menschen. Abb. 76 u. 77.

GOLDSCHMIDT hat die Verhältnisse für den Menschen durch beigefügte Kurve dargestellt (s. Abb. 76 und 77). Jedes Tier müßte früher oder später bei dem Schnittpunkt der beiden Kurven eine Geschlechtsumwandlung erfahren. Bei den Wirbellosen wird dieser Zeitpunkt nicht mehr erreicht. Bei den Wirbeltieren wird dies durch die Sexualhormone verhindert. Die Richtigkeit dieser Vorstellung wurde experimentell bewiesen. Bei jungen genetisch weiblichen Küken wird nach der Kastration unmittelbar nach dem Schlüpfen ein Ovar einige Tage später ein Hoden regeneriert. In der Zwischenzeit ist der Schnittpunkt der Kurve gelegen. Auf die Störungen der zygotischen Geschlechtlichkeit und ihre Folgen soll später eingegangen werden. Die zygotische Geschlechtlichkeit mit einer normalen Epistase bedingt in der Embryonalzeit die Entwicklung der zunächst indifferent angelegten Keimdrüse in dem männlichen oder weiblichen Sinne. Die männliche Epistase ist stärker als die weibliche und übt ihren Einfluß während des ganzen Lebens aus, während die weibliche mit dem Klimakterium ihr Ende erreicht (s. Abb. 76 und 77).

II. Die hormonale Geschlechtlichkeit.

Außer den Keimdrüsen, die neben der Produktion der Sexualhormone auch die Aufgabe der Bildung der spezifischen Geschlechtszellen haben, greifen noch die Hypophyse und die Nebennieren in die Vorgänge der Sexualität ein. Der Einfluß der Hypophyse ist indirekter Natur, entsprechend ihrer Hauptfunktion als Regulationsdrüse. Die Nebennierenrinde ist aber wahrscheinlich auch die Bildungsstätte spezifisch androgener bzw. oestrogener Hormone. Die Hormone haben also die Aufgabe, bei absinkender Epistase protektiv (HALBAN) geschlechtserhaltend zu wirken.

Die Hormonbildung setzt wahrscheinlich wenn auch in geringem Ausmaße schon in der Embryonalzeit ein Dafur spricht vor allem die Beobachtung der sog , Zwickenbildung beim Rind in der infolge einer direkten Gefaßverbindung zwischen zwei Embryonen der mannliche Partner den weiblichen umpragt da das mannliche Geschlecht sich hier als das starkere erweist Eine besondere Rolle kommt in der Embryonalzeit sicher der Nebennierenrinde zu Die Ausbildung einer fuchsinophilen Zone (s S 298) ist im Embryonalleben ein physiologischer Vorgang Wir durfen daraus auf die Bildung *einer androgenen Substanz* schließen Auch in der Kindheit wird eine gewisse Menge Sexualhormon gebildet aber die eigentliche Aufgabe der Hormon [illegible] Alter In diesem sind die mannliche wie [illegible] mit der Fortpflanzung zusammenhange [illegible] Sexualhormonen abhangig

III. Der Einfluß zentral-nervoser Vorgange auf die Geschlechtlichkeit.

Die Sexualitat und der ganze mit ihr zusammenhangende Komplex ist kein Vorgang *der sich nur in den Sexualorganen abspielt sondern sehr tiefgreifend den* ganzen Menschen umfaßt und neben der korperlichen auch eine seelische Komponente hat Das heißt aber daß im Gehirn und zwar sowohl im Großhirn als in den vegetativen Zentren sich sehr wichtige Vorgange vollziehen die *zum Teil* von den Keimdrusenhormonen stimuliert werden zum Teil ihrerseits auf die [illegible] Eine besonders wichtige [illegible] irkungen zwischen Keim [illegible] er Wechselwirkungen ist [illegible] schen dem Zwischenhirn und der Hypophyse erhalten ist (JUNKMANN und HOHLWEG EFFKEMANN und HEROLD WESTMAN und JAKOBSOHN) Die Wirkung der Keimdrusenhormone erfolgt nicht unmittelbar *auf die Hypophyse sondern uber das Zwischenhirn* Ob e hier ein fest umschriebenes an eine bestimmte Stelle zu lokalisierendes *Sexual*zentrum gibt scheint in diesem Zusammenhang unerheblich und andert jedenfalls an der Tatsache daß es neben einer zygotischen und hormonalen auch eine zentral nervose Sexualitat gibt nichts Die Bedeutung der zentral nervosen Sexualitat sehen wir einmal in den dem Arzt so vertrauten Ruckwirkungen psychischer Vorgange auf die Sexualitat zum anderen in Krankheitsbildern wie der Pubertas praecox bei Zwischenhirntumoren Letztere Beobach [illegible] fur diese Vorgange — [illegible] n Ablauf sorgt — auch [illegible]

Der große Einfluß psychischer Faktoren auf die Tatigkeit der Sexualdrusen wurde von STIEVE an zum Tode Verurteilten klar erwiesen In diesem Zusammenhang sei auch auf die seelischen Einflusse Umgebungswechsel usw hingewiesen die sich besonders auf die Menstruation auswirken Wir durfen dabei aber nicht ubersehen daß diese zentralnervosen Faktoren *nicht unmittelbar wirken sondern* — wie die Untersuchungen von STIEVE anatomisch erhartet haben — durch Vermittlung der Keimdrusen die in ihrer Tatigkeit nicht nur von den ubergeordneten Hormonen der Hypophyse sondern auch vom zentral nervosen System abhangig sind

So sehen wir al [illegible] daß die gesamte Sexualitat sehr vielseitig gesteuert und festgelegt wird d[illegible] omosomensatz der *Zellen* durch die Hormone des Hypophysenvorde[illegible] der Keimdruse und der Nebennierenrinde durch

das Zwischenhirn und die Großhirnrinde Alle diese Faktoren greifen eng in einander ein und es wäre daher falsch Störungen der Sexualität lediglich unter dem Gesichtspunkt der Keimdrüsenhormone zu betrachten

IV. Entwicklung und Ablauf der Geschlechtlichkeit beim Manne.

Die Pubertät des Mannes liegt um das 13.—14. Lebensjahr Bis etwa zum 7. Lebensjahr ist die Ausscheidung von Sexualhormonen bei Jungen und Mädchen gleich, dann beginnt langsam das Überwiegen der männlichen Prägungsstoffe im Harn des Jungen Das wird besonders deutlich nach 11 Jahren Auch das follikelstimulierende HVL Hormon wird jetzt nachweisbar Ähnlich wie bei der

der männlichen Körperformen Diese Umbildung ist die Folge der Produktion der männlichen Prägungsstoffe Sie bleibt beim Kastraten aus Zugleich mit der körperlichen Wandlung vollzieht sich auch eine psychische Umstimmung die den Knaben zum Manne werden läßt Der Mann bleibt während seines ganzen Lebens zeugungsfähig wenn auch Libido und Potenz mit dem Alter nachlassen Wir haben kein Recht biologisch gesehen von einem männlichen Klimakterium zu sprechen und auch über eine Periodizität der männlichen Sexualität ist nichts Sicheres bekannt

V. Entwicklung und Ablauf der Geschlechtlichkeit bei der Frau.

a) Die Pubertät.

Die Kindheit steht ganz unter der Herrschaft derjenigen Faktoren die das Wachstum steuern Soweit die Hormone hieran beteiligt sind, hat sich ein Antagonismus zwischen dem Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens und den Keimdrüsenhormonen nachweisen lassen Nehmen die Keimdrüsen ihre Tätigkeit nicht zur rechten Zeit auf so resultiert ein Hochwuchs weil das Wachstumshormon das Übergewicht behält Umgekehrt konnte im Tierversuch gezeigt werden daß eine Behandlung von infantilen Mäusen mit Follikulin zu Zwergwuchs führt der nur durch Wachstumshormon behoben werden kann (B Zondek) Der Impuls zur Sexualhormonbildung nimmt aber auch von der Hypophyse seinen Ausgang Beim jugendlichen Tier ist der Gehalt der Hypophyse an gonadotropem Hormon sehr gering steigt aber mit der Zeit der Geschlechtsreife stark an Aber auch die Keimdrüsen des infantilen Tieres sind weniger empfindlich gegenüber dem gonadotropen Hormon und zeigen mit dem Zeitpunkt der Reife eine deutliche Steigerung der Emp

innerer (

zu bilde

dieser V

Harn der Schwangeren schon in den ersten ... und sein Nachweis dient bekanntlich als ... (s. Abb. 80). Außerdem wird in dem Chorio... in den späteren Stadien auch Progesteron gebildet. Über die Funktion und die Wirkungen der einzelnen Hormone informieren die einzelnen Tafeln hinreichend. Welchen biologischen Sinn hat nun die Bildung dieser Hormone durch die Placenta? Man nimmt an, daß die Prolanproduktion in erster Linie zur Aufrechterhaltung des Corpus luteum dient, das für die Erhaltung der jungen Gravidität von großer Bedeutung ist. Das Schwangerenharnprolan übt eine besonders starke luteinisierende und eine nur schwache follikelstimulierende Wirkung aus. Die starke Follikulinproduktion hemmt die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens. Zur Entwicklung und Aufrechterhaltung des Corpus luteum graviditatis tritt daher als Ersatz die Prolanproduktion ein. Die Follikulinbildung hat man mit dem Größenwachstum des Uterus in Zusammenhang gebracht. Follikulin fördert das Wachstum des Uterus und es ist lokal appliziert, wie es bei der Bildung des Hormons in der Placenta der Fall ist, besonders wirksam. Mit weiter fortschreitender

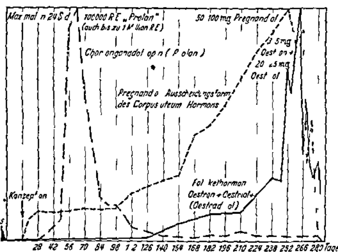


Abb. 80.
Die Ausscheidung von Choriongonadotropin, Pregnandiol und Follikelhormon im Harn der schwangeren Frau. (Nach HOHLWEG.)

Schwangerschaft fängt das Corpus luteum an, in seiner Funktion nachzulassen und jetzt wird auch diese Hormonbildung von der Placenta übernommen. Außerdem haben Follikulin und Progesteron einen Einfluß auf die Brustdrüse, deren Milchgangssystem unter ihrer Wirkung aufgebaut und ausgebildet wird. Im Blut und Harn der Schwangeren finden sich also sehr große Mengen von Follikelhormon. Wie COHEN und Mitarbeiter nachwiesen, ist Oestron und Oestriol in der Schwangerschaft zu 99% in gebundener inaktiver Form vorhanden. Dieses ändert sich kurz vor der Geburt. Der Organismus verfügt demnach über die Fähigkeit, das Hormon zu inaktivieren. Es ist möglich, daß dem plötzlichen Auftreten größerer Mengen Oestron auch für den Geburtseintritt eine gewisse Bedeutung zukommt. MÜHLBOCK fand, daß das Oestron im Serum der trächtigen Stute sich ebenso verhält.

Daß die Placenta überhaupt das Prolan bildet, ist durch die Gewebskultur placentaren Gewebes bewiesen (GEY, SEEGAR und HELLMAN). PHILIPP meint, daß Gonadotropin in den LANGERHANSschen Zellen, oestrogenes Hormon im Syncitium gebildet wird.

Über die Vorgänge mit der *Geburt* und dem *Wochenbett* informieren die weiteren Schemata (s. Abb. 81—83). Welche Faktoren die Geburt auslösen, ist unbekannt, doch ist es wahrscheinlich, daß auch hier die Hormone eine Rolle spielen (CLAUBERG). Bei der Geburt tritt der Hypophysenhinterlappen in Funktion durch die Bildung und Ausschüttung des oxytocischen Hormons. Di

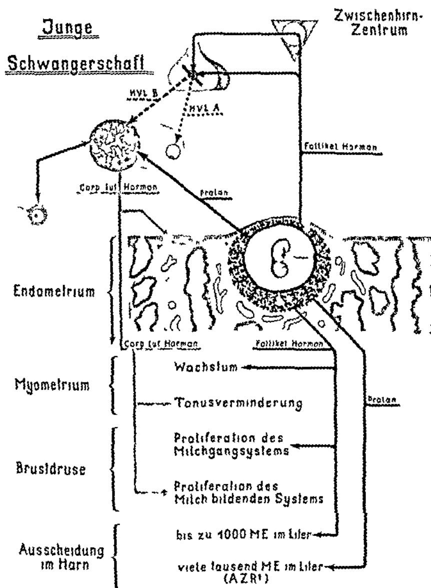


Abb. 81. Schematische Darstellung aller hormonalen Vorgänge in der Gravidität bis zur Geburt.

Erklärungen: blau in Punkten und Strichen = Hypophysenvorderlappenhormon; blau in ausgezogener Linie = Prolan, also fetales Hormon mit gonadotroper Wirkung; rot = Follikelhormon; gelb = Corpus luteum Hormon; grün in ausgezogener Linie = wehenauslösender Wirkstoff des Hinterlappens; grün in unterbrochener Linie = Vasopressin (Blutdruck erhöhend, Peristaltik steigernd, Diurese hemmend).

hormonen zurückgeführt worden. Mit der Geburt und Ausstoßung der Placenta hören die Bildung des Prolans, Follikulins und Progesterons schlagartig auf. Dadurch wird die Bildung und Ausschüttung des Prolactins in bzw. aus dem Hypophysenvorderlappen möglich, das nun seinerseits in der durch Follikulin und Progesteron aufgebauten Milchdrüse die Milchsekretion in Gang bringt. Vorher wird die Prolactinbildung durch Follikulin gehemmt. Prolactin seinerseits hemmt

vorderlappen

erst gegen E

lactin den g

die wir als „Mutterinstinkt" bezeichnen.

d) Das Klimakterium

Um das 45. Lebensjahr beginnt die Keimdrüsentätigkeit langsam zu erlöschen. Der Zeitpunkt ist ebenso wie der der Pubertät in der Erbmasse festgelegt. Sehr wahrscheinlich dürften auch hier zentralnervöse Faktoren, die sich dann auf die Keimdrüsen auswirken, die überwiegende Rolle spielen. Der Hypophysenvorderlappen bildet während der nun folgenden Lebensperiode verstärkt

deren Zusammenhänge wir erst anfangen zu begreifen. Der plötzliche Fortfall der Keimdrüsenhormone bringt die Hypophyse und ihre Hormonbildung in Unordnung. Infolge der engen räumlichen Koppelung der verschiedensten Hypophysenhormone ist es leicht verständlich, daß diese Unordnung sich nicht

ne erstreckt, sondern auch andere Hormone

e ist das Klimakterium häufig der Zeitpunkt

wie Hochdruck, Diabetes und Basedow, die

Hormonproduktion des Hypophysenvorderlappens in Zusammenhang stehen. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung, daß Follikulin sich therapeutisch in der Behandlung derartiger klimakterischer Störungen besonders bewährt hat.

E. Die Krankheiten der Keimdrüsen.

I. Der Hypogenitalismus.

a) Die Kastration

Die Kastration wird heute beim Manne aus medizinischer Indikation bei Tumoren und bei Tuberkulose der Hoden ausgeführt. Als weitere Ursache kommen noch Traumen, wie Schußverletzungen usw., in Frage. Aus religiösen und anderen Gründen wird die Kastration schon seit Jahrhunderten ausgeführt (Skopzen, Haremswächter) und ist bei Haustieren zur Erzielung eines weichen und wohlschmeckenden Fleisches schon von jeher üblich. In sehr seltenen Fällen kann auch eine angeborene Aplasie der Hoden vorkommen.

Die Kastration muß je nach dem Zeitpunkt, zu dem sie ausgeführt wird, zu anderen Folgen führen. Vor der Pubertät bedingt sie keine auffallenden Symptome. Diese treten erst im Alter von 10—12 Jahren auf. Die Pubertätsentwicklung, die um diese Zeit einsetzt, bleibt aus. Der Genitalapparat bleibt

auf infantiler Stufe stehen die Bart Ach el und Korperhaare kommen nicht weich und zart Das Wachs erspateten Schlusses der Epi bis zu einer Korpergroße von

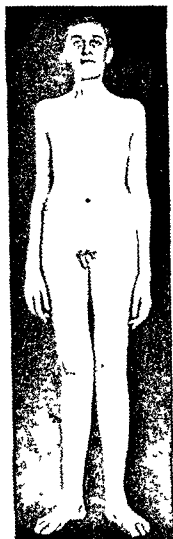
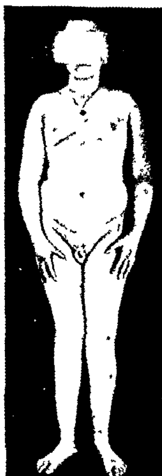


Abb 4 Fall n T m ml Hochwuchs k N h W k r



A b f A) Eun) h nus E ll l) n (Na M E ITA)

2 m fuhren kann und durch seine Les nderen Proporti nen charakterisiert ist Die Unterlangen uberragen die Oberlangen stark Kopf und Rumpf bleiben relativ klein (s Abb 84) Das zusatzli he Wach tum betrifft vorwiegend die unteren Abschnitte der Extremitaten Die Arme werden relativ lang die Spannweite ubertrifft die Norm le Hande sind lang und chmal Das Becken zeigt eine

noch nicht stattfindet Nur in den seltensten Fallen wird diese Entwicklung ... ens kommt es nicht bis zu einer vollstan ... ollen Funktionstuchtigkeit und häufig ... r Pubertat aus bzw wird nur unvoll ... ist anfangs beschleunigt das Skelet wachstum und die Verknocherung der Knochenkerne machen rasche Fortschritte Der vorzeitig einsetzende Epiphysenschluß fuhrt dann aber im Endeffekt zu einem kleinen meist aber sehr kraftigen Korperbau

Aus dem Symptomenkomplex der Pubertas praecox lassen sich mit OREL 3 Gruppen unschwer unterscheiden und zwar 1 die primar konstitutionelle 2 die endokrin oder hormonal bedingte und 3 die cerebral und epiphysar bedingte Pubertas praecox

a) Die primar konstitutionelle Pubertas praecox

Das Pubertatsalter zeigt bereits in der Norm eine Fluktuation um einige Jahre und bekannt ist auch daß es hier erhebliche Unterschiede in den ver schiedensten Volksgruppen gibt die zum Teil rassisch zum Teil aber auch klima tisch bedingt sind Nun kennen wir aber eine Reihe von Fallen in denen die Pubertat ohne nachweisbare Storung cerebraler oder endokriner Natur in relativ fruhen Jahren auftritt Derartige Falle sind ausgesprochen familiar und fast nur bei Mädchen beobachtet Alle Geschwister und auch die Eltern solcher Kinder konnen dieses Phanomen aufweisen Diese Form der Pubertas praecox fuhrt zu einer volligen Entwicklung der Keimdrusen der sekundären wie primären Geschlechtsmerkmale Sie kann schon sehr fruh auftreten Besonders eindrucksvoll ist z B eine Beobachtung von BODD der ein Mädchen beschrieb das am Ende des 1 Lebensjahres menstruierte und mit 8 Jahren schwanger wurde und ein Kind gebar das ebenfalls sehr bald die Zeichen der Fruhreife aufwies NOVAK glaubt daß die konstitutionelle Form uberhaupt die haufigste Form der Pubertas praecox sei Er berichtet uber 9 einschlagige Fälle Besonders charakteristisch ist der sehr fruhzeitige Beginn mit 15 Monaten 2 $4^1/_2$ $6^1/_2$ 7 und $7^1/_2$ Jahren Die fruheste Graviditat wurde von LIMA mit 5 Jahren und 8 Monaten beobachtet Die Entwicklung der Pubertät entspricht in diesen Fällen nicht ganz der Norm doch ist auch in geistiger Hinsicht eine Fruhreife zu konstatieren Das Skeletwachstum eilt dem Alter voraus Die Verknoche rung der Epiphysenzone erfolgt vorzeitig RUSCH und Mitarbeiter haben jetzt bei drei Geschwistern unter 10 Jahren mit Pubertas praecox männ liche Sexualh ... wurden auch ... scheidung von ... Das einzig Abnorme dieser Falle liegt darin daß eine an sich normale Entwicklung zur falschen Zeit erfolgt Die innere Uhr geht erheblich vor So ist die konsti tutionelle Form gekennzeichnet durch ein an sich normales Leben Die Men struation bzw die Geschlechtsreife liegt sehr fruh wodurch die Jugend immer erheblich gestort ist Die Diagnose dieser Falle laßt sich im wesentlichen nur per exclusionem stellen Ein wichtiger Hinweis ist das familiare Vorkommen das bei den anderen Gruppen nicht beobachtet wird

b) Die hormonale Pubertas praecox

Bei der hormonalen Gruppe konnen wir Falle unterscheiden die durch Tu moren der Keimdrusen und solche die durch Tumoren der Nebennierenrinde ver ursacht werden BING ... beiter veroffentlichten eine interessante Sta ... 544 Falle ... denen 130 Knaben und 414 Madchen waren

104 wurden durch Operation bzw Obduktion gesichert Die Falle verteilen sich wie folgt 44 (11 Knaben 33 Madchen) waren Nebennierentumoren 42 Ovar, 4 Hodentumoren 13 (12 Knaben 1 Madchen) gehorten in die Gruppe der cerebralen Pubertas praecox In einem Falle fand sich ein Prostatatumor Die Nebennierentumoren bewirken wie bereits S 294 ff besprochen wenn sie bei weiblichen Individuen auftreten gleichzeitig einen Geschlechtsumschlag Sie kommen fast nur bei weiblichen Individuen zur Beobachtung Unter den Keimdrusentumoren spielen die Granulosazelltumoren die große Mengen von Follikulin produzieren die Hauptrolle (s S 338) sie fuhren im Vorpubertatsalter zu einer vollwertigen Entwicklung der primaren und sekundaren Geschlechtsmerkmale Die geistige Entwicklung halt meistens hiermit nicht Schritt Analoge Falle bei Knaben als Folge von Testistumoren — meistens Sarkome bzw Teratome — sind relativ selten Die Reife bleibt in diesen Fallen sowohl in somatischer als in psychischer Beziehung unvollkommen

c) Die zentral nervose Pubertas praecox

Pubertas praecox als Folge von *Zirbeltumoren* (s S 136) die nur bei Knaben beobachtet werden ist in ihrer Genese — ob hormonal oder zentral nervos — noch umstritten Da durchaus ähnliche Krankheitsbilder als Folge von Hirntumoren oder bei entzundlichen Prozessen im Zwischenhirn beobachtet worden sind neigen die meisten Autoren (s z B BERBLINGER) zu der Annahme daß es sich hier um eine analoge Entstehung handelt wie bei den Zirbeltumoren Diese konnen einmal durch Druck das Zwischenhirn schadigen zum anderen weist die Zirbeldruse so enge nervose Verbindungen mit den Zwischenhirnzentren auf daß BERBLINGER sie als ein zusammengehoriges System auffaßt Die sich entwickelnde Pubertas praecox ist nur in seltenen Fallen in somatischer wie in psychischer Beziehung vollstandig

DRIGGS und SPATZ haben jetzt eine Beobachtung veroffentlicht die in vieler Hinsicht aufschlußreich ist und uns ganz neue Erkenntnisse vermittelt Sie betraf einen 3jahrigen Knaben mit einer ausgesprochenen Pubertas praecox die ihn in somatischer Hinsicht nahezu einem 15jahrigen gleichstellte Wegen Verdacht auf Nebennierentumor wurde eine Laparotomie gemacht Der Knabe verstarb einige Tage spater Bei der Sektion fand sich eine kirschkerngroße Vorwolbung in der Gegend des tuber cinereum Alle Zeichen von Hirndruck fehlten Histologisch erwies sich die Vorwolbung nicht als Tumor sondern als eine hyperplastische Fehlbildung Es fanden sich Nervenzellen vom Typ der Zellen wie sie fur die Kerne des tuber cinereum charakteristisch sind

Einen ganz ahnlich gelagerten Fall beschrieb J E MEYER Es handelte sich hier um ein 6jahriges Madchen das außer einer sexuellen Fruhreife noch eine Adipositas bot Gleichzeitig bestand eine Imbezillitat Auch hier war der Tumor eine hyperplastische Fehlbildung Er hatte das rechte Tuber cinereum mit einbezogen das linke war etwas seitlich verdrangt Die Ganglienzellen des Tumors zeigten in verstarktem Maße die Zeichen der Sekretbildung Das inkretorische System war intakt Die sexuelle Fruhreife muß also auf einer Inkretproduktion von seiten dieses Tumors beruht haben SPATZ und DRIGGS weisen darauf hin daß der Tumor durch eine Kapsel eingescheidet war und daher keine direkte nervose Verbindung mit anderen Abschnitten bestanden haben konnte Auch hier ist die sexuelle Fruhreife nur durch eine Hormonproduktion in dem Tumor selbst zu erklaren Von diesem Problem abgesehen stellen die beobachteten Falle zweifellos eine weitere gewichtige Stutze fur die Annahme des Sexualzentrums dar das von SPATZ in die mediobasalen Abschnitte des Tuber cinereum verlegt wird

zutreffend sind Der Grad der Zwittrigkeit hängt von dem Zeitpunkt des Geschlechtsumschlages ab, und auch andere Autoren, wie BERNER, LINDVALL und WAHLGREN haben sich dieser Auffassung angeschlossen

Wir konnen also heute sagen, daß die Zwittrigkeit die Folge der Kreuzung von in ihren Epistasen ungleichwertigen Rassen ist und daß der Grad des [illegible] mannlichen und weiblichen Faktoren von der [illegible] as klinische Krankheitsbild, das hieraus resul[illegible] Wir kennen drei Formen des Hermaphroditismus, die wir nach der vorhandenen Keimdruse benennen 1 den Hermaphroditismus ambiglandularis oder auch verus, bei dem sich sowohl Hoden wie Ovar finden, 2 den Pseudohermaphroditismus testicularis oder masculinus, der mannliche Keimdrusen und weibliche Gesamtprägung aufweist und 3 den Pseudohermaphroditismus ovarialis bzw femininus, der bei weiblichen Keimdrusen eine männliche Pragung zeigt

2. Der Hermaphroditismus.

Der Hermaphroditismus ambiglandularis (verus). Bei der Untersuchung eines Hermaphroditen muß man mit Taktgefuhl vorgehen da die Kranken in [illegible]

[illegible] zugehorig fuhlt, seine Kindheitsentwicklung, ob mehr Neigung zu mannlichen oder weiblichen Spielen zu mannlichen oder weiblichen Freundschaften bestand, ist weiterhin wichtig Ferner sind Angaben uber den Beruf und uber das Sexualleben von Bedeutung Wie verhalten sich Potenz und Libido, und welchen Part hat das Individuum in einer evtl Ehe ubernommen Nicht selten stellen wir einen Wechsel fest, [illegible] in einer anderen [illegible] Feststellung der pri[illegible] lich von großer Bedeutung In bezug auf ihre Ausbildung und ihr Mischungsverhaltnis lassen sich keine Regeln aufstellen Auch eine noch so genaue äußere [illegible] zu ermitteln, welche Form [illegible] die Inspektion der Bauch[illegible] r Keimdrusen erforderlich

Bei dem Hermaphroditismus verus finden sich nicht selten sowohl Ovarien wie Hoden in einem Organ vereint Beide Keimdrusen sind gelegentlich als funktionstuchtig befunden worden, indem der Nachweis von Spermien im Hoden bzw von reifen Eiern im Ovar gelang Besonders eindrucksvoll gerade fur die Mischung mannlicher mit weiblichen Eigenschaften und das periodische Überwiegen des einen Anteiles uber den anderen ist die Geschichte von Katharina Karl Homann eines Individuums das von VIRCHOW, FRIEDREICH u a sehr genau beobachtet und beschrieben wurde Bei der Geburt wurde es auf den Namen Katharina getauft In der Pubertat traten Pollutionen und mannlicher Sexualtrieb auf Zwischen 20—30 Jahren vollzog sich ein Wechsel, es stellten sich Menstruationen und weiblicher Geschlechtstrieb ein Sie hatte Verkehr mit Mannern Nachdem sie 40 Jahre als Frau gelebt hatte wechselte sie ihr Gewerbe und lebte als Mann verheiratete sich und zeugte einen Sohn Normales Sperma [illegible] wurden bei ihr bzw ihm von VIRCHOW und FRIED[illegible] ng zu den Seltenheiten [illegible] bei dem echten Herm[illegible] funktionstuchtig sein konnen

Da der Eierstock das genetisch altere Gewebe ist ist anzunehmen daß sich aus einem Teil des Eierstockes der Hoden entwickelt In diesem Sinne spricht die bereits erwähnte Beobachtung daß das Ovarialgewebe dem Hoden gewohnlich als Kappe aufsitzt oder von diesem vollig umschlossen wird Doch gibt es auch Falle in denen die Keimdrusen räumlich getrennt sind d h auf der einen Seite befindet sich ein Hoden, auf der anderen ein Ovar Von 20 Fallen die Moszkowicz

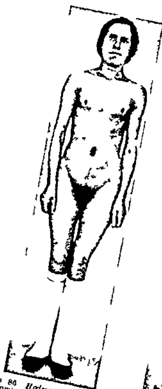


Abb 86 *Hodenzwitter* (Sserdjukow) 21jährig Äuß re Geschlechtsteile eher weibl h Klitorishypertroph e Vagina f hlt Hod n im Bruchsack recht (Nach L Moskowi z)



Abb 87 *Hodenzw er* (Dvorak) 40jähr g Äußere Geschl chtst ile männli l Ut ru Tuben D s germ nom l nks Test s abdom nal s rechts (Nach L Moszkow cz)

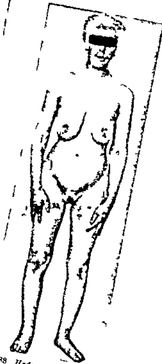


Abb 88 *Hodenzwitter* (Landizabal y Sanchez Lucas) 63jährige Witw Äußere Gesct lechtsteile eber we bl ch Klitorishypertrophie Vagi a 3 cm in he den Lei ten Hoden Na h L Moskowicz)

in einer monographischen Zusammenstellung erwahnt wurden 8 gelegentlich einer Leistenbruchoperation diagnostiziert An den außeren Genitalien bestanden normale Verhaltnisse funf galten als mannlich drei als weiblich Die außeren Genitalien konnen al o normal weil lich oder normal mannlich sein ohne daß sich hier eine Regel auf tellen läßt (s Abb 86—88) Die Psyche braucht nicht dem morphologisch uberwiegenden Teil zu folgen eine Beobachtung die dafur spricht daß die Psyche als eigener sekundarer Geschlechtscharakter vererbt wird Auch der außere Habitus steht mit der psychischen Einstellung oft im Widerspruch

Als Pseudohermaphroditismus masculinus bezeichnen wir diejenigen Fälle bei denen die Keimdruse rein mannlich Korperbau Genitalien und Psyche aber

beginnt ein starkeres Wachstum der Korperhaare es entwickelt sich ein Bartwuchs so daß die Patientinnen sich rasieren mussen Das Kopfhaar wird schutter und rauh die Haut nimmt ein dunkleres Kolorit an und verliert ihre Geschmeidigkeit eine Acne ist fast immer vorhanden Allmahlich vollzieht sich eine Vermannlichung des Gesichtes, die bei langerer Krankheitsdauer immer ausgepragter wird (s Abb 89) Auch die Stimme wird tief und rauh der Kehl … d mannlicher … kräftig Die … verandert nur bei langerer Krankheitsdauer findet sich eine Vergroßerung der Klitoris (s Abb 90) Der Uterus bleibt ebenso wie das nichterkrankte Ovar normal Das



Abb 89 Markante Ges cht z ge au e prochener Adamsapf l d e Pat ent n hat s h zuletzt 4 Tage or der Auf ahme ras ert Ge icht behaarung 4 mm lang (Na h Z v SZATHMARY)



Abb 90 D e na h Aus age der Kranken bedeutend vergroßerte Kl tor 1 Jahr na h d r Operat on hat sich d ese wieder zuru kgeb det (* der natur! Große) (Nach Z v SZATHMARY)

… Nach … ichung … und es vollzieht sich eine vollige Restitutio ad integrum Nur wenn die Vermannlichung sehr lange gedauert hat — es ist ein Fall mit 7 Jahren Krankheitsdauer beschrie … soll dann der Bartwuchs …

Vom *pathologisch anatomischen* Gesichtspunkt aus bestanden lange … uber die Einordnung dieser Tumoren große Unklarheiten bis R MEYER nachdem schon PICK sie als *Adenoma testiculare ovarii bezeichnet hatte erkannte* daß es sich um Tumoren handelt die von embryonalen Organresten ausgehen R MEYER bezeichnet sie als Arrhenoblastome In der bisexuell angelegten Keimdruse bleiben Bildungselemente liegen die nur fur die mannliche Keimdruse Bedeutung haben Diese heterosexuellen Anteile sind der Ausgangspunkt fur die Tumoren R MEYER unter cheidet drei Arten das Adenoma tubulare

[illegible]

Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß diese Tumoren *männliches* Hormon produzieren und dadurch den Geschlechtsumschlag bewirken. v. SZATHMARY hat jetzt in dem Harn eines derartigen Falles männliches Hormon nachgewiesen. Insgesamt sind die Fälle sehr selten. In einer 1936 erschienenen zusammenfassenden Darstellung berichten BALDWIN und GAFFORD über 33 gesicherte Beobachtungen in der Weltliteratur, denen sie eine weitere Beobachtung anfügen. R. MEYER zweifelt nicht an der Tatsache, daß diese Tumoren männliches Sexualhormon bilden. KLEINE führt die leichte Vermännlichung, die sich häufig jenseits des Klimakteriums findet, auf ein vermehrtes Wachstum dieser heterosexuellen Zellelemente des Ovars zurück.

3. Feminisierende Hodentumoren.

Wir kennen noch eine weitere Art von Keimdrüsentumoren, die sich aus dem indifferenten Keimepithel vor dessen Differenzierung entwickelt, die heute nach R. MEYER als *Disgerminome* bezeichnet werden. Eine Beeinflussung der Geschlechtlichkeit durch diese Tumoren ist beim Weibe nicht bekannt. Die Tumoren können sich aber auch im Hoden entwickeln (*Seminome*), und hier sind einige Fälle bekannt geworden, bei denen eine Gynakomastie auftrat, die nach operativer Beseitigung der Tumoren wieder verschwand. Auch Chorionepitheliome des Hodens können gelegentlich ähnlich wirken. Die „Verweiblichung" des Mannes durch derartige Prozesse bleibt höchst unvollkommen und stellt in [illegible] r Frau dar. Eine [illegible] von Carcinomen [illegible] S. 296).

Für die *Chorionepitheliome des Hodens* ist die Ausscheidung von großen Mengen gonadotropen Hormons und auch von Follikulin mit dem Harn charakteristisch, wie sie sonst nur bei graviden Frauen beobachtet werden. Je höher die Hormonausscheidung ist, desto bösartiger ist der zugrunde liegende Tumor. Auch bei den Disgerminomen des Hodens fällt die Prolan-A-Reaktion mit Harn positiv aus. Wieweit die Ausscheidung des gonadotropen Hormons die Ursache für die in diesen Fällen beobachtete *Gynakomastie* darstellt, ist schwer zu entscheiden. Da aber gleichzeitig auch Follikulin nachgewiesen wurde, ist es wahrscheinlich, daß die Bildung dieses Hormons die Ursache für die Gynakomastie ist. Die Gynakomastie wird aber auch vereinzelt bei anderen Erkrankungen, so bei Hypophysentumoren, beschrieben.

[illegible] n ist [illegible] echt [illegible] daß [illegible] Mit der Ausbildung des Tumors stellt die Keimdrüse des betreffenden Individuums ihre Tätigkeit ein, und die bisher latente Zwittrigkeit kommt nunmehr zum Druchbruch.

4. Die Homosexualität.

Die echte Homosexualität, nur von der soll hier kurz die Rede sein, läßt sich nicht hormonal erklären. Die Hormone wirken auf die Psyche nur allgemein

Tabelle 19 Handelspraparate aus den Keimdrusen

Praparat	Zusammensetzung	Handelsform	Angegebener Gehalt	
			1 Amp	1 Stuck
	1 Hergestellt aus der gesamten Druse.			
	a) Testes			
Androstina	Extrakt aus männlichen Keimdrüsen mit wasser und fettlöslichem Anteil	Dragées Ampullen	— —	— —
Testifortan	Testikel und akzessorische Drusen mit Zusatz spezifisch wirksamer Pharmaka	Dragees Ampullen	— —	— —
Testotrat	Gesamtextrakt aus dem Hoden	Granula Ampullen	10 g = 200 g Frischdruse	
	b) Ovar			
Agomensin	Extrakt der die wasserloslichen Wirkstoffe des Ovars enthalt	Dragees Ampullen 1 ccm	— 0 04 g	0 02 g —
Ovoglandol	Ovarienextrakt	Tabletten Ampullen	— 1 g Frischdruse	1 Tabl = Gesamttrockensubstanz
Testes, Merck	Getrockneter Stierhoden	Tabletten	—	1 Teil = 6 Teile frischer [illegible] substanz
Testiculum, Henning	Volldrusenpraparat	Dragees	—	1 Dragee = 1 Frisch[illegible]
Ovarium Henning	Volldrusenpraparat	Dragees	—	1 Dragee = 1 Frischdruse
Ovaria sicc Merck	Getrocknete Ovarsubstanz	Tabletten	—	0 0[illegible] [illegible]
Ovarial	Aufgeschlossenes wasserlosliches Ovarpraparat mit Zusatz von reinem Brunsthormon	Tabletten	—	
Ovo Wolff	Gesamtwirkstoff aus frischem Ovar			
	2 Synth[illegible]			
	a) Ma[illegible]			
Anertan	Testosteronpropionat			
Anertan Öl	Testosteronpropionat			
Anertan	Methyltestosteron tabletten			
Perandren	Methyltestosteron Testosteronpropionat	I		
		I		

* 1 mg — 5 HE (Hahnenkamm Einheiten

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	Angegebener Gehalt 1 Amp	Angegebener Gehalt 1 Stück
Testoviron	Testosteronpropionat	Ampullen	5, 10, 25 mg	
Testoviron tropfen	Testosteron in alkoholischer Lösung	Tropfenflasche	5 mg	
Testesteron	Lingual Tabletten Methyltestosteron	Tabletten		5 mg
b) Weibliche Sexualhormone. 1. Follikelhormon				
Oestroglandol	Gesamtkristallisat der natürlich vorkommenden Oestrogensubstanzen, Oestron	Tabletten Ampullen 5 ccm	10000 i E u 100000 i E	5000 i V.
		Oestroglandol salbe		1 g = 1000 i E
Ovarium-Panhormon	Auf Follikelhormon standardisiertes Eierstockpräparat	Dragees		100, 1000, 10000 ME
		Ampullen 1 ccm	100, 1000, 10000, 50000, 100000 ME	
Ovocyclin	Oestradioldipropionat	Ampullen	1—5 mg	
Perlatan	Kristallisiertes Follikelhormon	Tabletten Suppositorien Ampullen	1 mg	0 05 mg*, 0,1 mg 0,1 mg
Progynon	Oestradiol	Dragées		1000 und 10000 i E
		Tube mit 25 g Gehalt Tropfflasche Oestradiol in alkohol Lösung 20 ccm		2,5 mg Oestradiol 2 mg
Progynon B oleosum „forte"	Dihydrofollikelhormonbenzoat	Ampullen	1—5 mg	
Ovocylin	Oestradioldipropionat	Ampullen	1—5 mg	
Oestradiol	Monobenzoat krist Ampullen, 2 ccm = 10 mg Standardisiertes reines Follikelhormon	Lingual Tablett Dragées Ampullen (wasserlösl) (ölige Lösung)	100—1000 i E 1 mg und 5 mg	1000 i E
Stilbenpräparate				
Oestromon	4 4 = dioxy = α, β-diäthylstilben	Tropfen 20 ccm Tabletten Ampullen	1—3 mg	1 mg

* 1 mg kristallisiertes Follikelhormon (Oestron = 1000 i E)
** 1 mg Dihydrofollikelhormonbenzoat = 10000 i B E

Tabelle 19. Handelspräparate aus den Keimdrüsen

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	Angegebener Gehalt 1 Amp	Angegebener Gehalt 1 Stück
1. Hergestellt aus der gesamten Drüse				
a) Testes				
Androstina	Extrakt aus männlichen Keimdrüsen mit wasser und fettlöslichem Anteil	Dragées Ampullen	— —	— —
Testifortan	Testikel und akzessorische Drüsen mit Zusatz spezifisch wirksamer Pharmaka	Dragees Ampullen	— —	— —
Testotrat	Gesamtextrakt aus dem Hoden	Granula Ampullen	10 g — 200 g Frischdrüse	
b) Ovar				
Agomensin	Extrakt, der die wasserlöslichen Wirkstoffe des Ovars enthält	Dragees Ampullen 1 ccm	— 0,04 g	0,02 g —
Ovoglandol	Ovarienextrakt	Tabletten Ampullen	— 1 g Frischdrüse	1 Tabl = Gesamttrockensubstanz
Testes „Merck"	Getrockneter Stierhoden	Tabletten	—	1 Teil = 6 Teile frischer Organsubstanz
Testiculum „Henning"	Volldrüsenpräparat	Dragees	—	1 Dragee = 1 g Frischdrüse
Ovarium „Henning"	Volldrüsenpräparat	Dragées	—	1 Dragee = 1 g Frischdrüse
Ovaria sicc. „Merck"	Getrocknete Ovarsubstanz	Tabletten	—	0,07 g = 0,05 g Frischsubstanz
Ovarial	Aufgeschlossenes, wasserlösliches Ovarpräparat mit Zusatz von reinem Brunsthormon	Tabletten	—	10 und 100 ME
Ovo-Wolff	Gesamtwirkstoff aus frischem Ovar	Perlen	—	1 Perle = 0,5 g Frischdrüse
2. Synthetische Sexualhormone				
a) Männliche Sexualhormone				
Anertan	Testosteronpropionat	Ampullen	5, 10*, 25 mg	—
Anertan Öl	Testosteronpropionat	Glas mit 10 ccm	50 mg	
Anertan	Methyltestosterontabletten	Tabletten	—	5 mg
Perandren	Methyltestosteron Testosteronpropionat	Lingual Tabletten Amp. 1 ccm Krist. Ampullen 2 ccm Impl. Tabl.	 5, 10, 25 mg 50 mg	5 mg 100 mg

* 1 mg = 5 HE (Hahnenkamm-Einheiten)

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	Angegebener Gehalt 1 Amp	Angegebener Gehalt 1 Stück
Testoviron	Testosteronpropionat	Ampullen	5, 10 25 mg	
Testoviron tropfen	Testosteron in alkoholischer Lösung	Tropfenflasche	5 mg	
Testosteron	Lingual Tabletten Methyltestosteron	Tabletten		5 mg
b) Weibliche Sexualhormone				
1 Follikelhormon				
Oestroglandol	Gesamtkristallisat der natürlich vorkommenden Oestrogensubstanzen Oestron	Tabletten Ampullen 5 ccm	10000 i E u 100000 i E	5000 i E
		Oestroglandol salbe		1 g = 1000 i E
Ovarium Panhormon	Auf Follikelhormon standardisiertes Eierstockpräparat	Dragees		100, 1000, 10000 ME
		Ampullen 1 ccm	100 1000 10000 50000 100000 ME	
Ovocyclin	Oestradioldipropionat	Ampullen	1—5 mg	
Perlatan	Kristallisiertes Follikelhormon	Tabletten Suppositorien Ampullen	1 mg	0,05 mg*, 0,1 mg 0,1 mg
Progynon	Oestradiol	Dragées		1000 und 10000 i E
		Tube mit 25 g Gehalt Tropfflasche Oestradiol in alkohol Lösung 20 ccm		2,5 mg Oestradiol 2 mg
Progynon B oleosum „forte"	Dihydrofollikelhormonbenzoat	Ampullen	1—5 mg	
Ovocylin	Oestradioldipropionat	Ampullen	1—5 mg	
Oestradiol	Monobenzoat Krist Ampullen 2 ccm = 10 mg Standardisiertes reines Follikelhormon	Lingual Tablett Dragées Ampullen (wasserlösl.) (ölige Lösung)	100—1000 i E 1 mg und 5 mg	1000 i E
Stilbenpräparate				
Oestromon	4,4 = dioxy = α β diäthylstilben	Tropfen 20 ccm Tabletten Ampullen	1—3 mg	1 mg

* 1 mg kristallisiertes Follikelhormon (Oestron = 1000 i E)
** 1 mg Dihydrofollikelhormonbenzoat = 10000 i B E

oder Beziehungen zu den Rhythmen der weiblichen Sexualitat haben ist kein Beweis dafur daß die Keimdrusen und die Sexualhormone in der Genese derartiger Erkrankungen eine Rolle spielen Man darf nie vergessen daß es neben einer hormonalen auch eine zygotische Sexualitat gibt Aus diesem Grunde konnen und sollen nicht alle diejenigen Erkrankungen aufgezahlt werden bei denen derartige Zusammenhange vorhanden sind auch dann nicht wenn sie falschlicherweise von verschiedenen Autoren atiologisch mit einer Minder

roße
Die
g ist
acht
vor
handen sind Das Leiden ist bei Eunuchen noch nie beobachtet worden Der Beginn der Vergroßerung ist immer in den lateralen Partien und im Mittellappen gelegen dem ambisexuellen Teil der Prostata und nie in den hinteren Abschnitten in dem sich das Carcinom zu entwickeln pflegt Zunachst ist es nicht ganz verstandlich aus welchem Grunde im Alter in dem mit einem Nachlassen der Hormonproduktion gerechnet werden muß eine Vergroßerung der Prostata stattfindet also ein Zustand auftritt den wir vom Experiment her als Folge einer erhohten Zufuhr von mannlichem Sexualhormon kennen Nun ist aber einen Abschnitt der Druse umfaßt und oretischen Erwartung eher kleiner wird Tierversuch durch Follikulin eine nnlicher Tiere hervorrufen Sie folger t ich im mannlichen Organismus vor erhalt MOSZKOWICZ hat diese Auf Prostata anderer nnlichen wie weiblichen Individuen in gleicher Weise angelegt wird Beim alternden Manne spricht nun dieser Abschnitt infolge Nachlassens der mannlichen Hormone auf das im Organismus vorhandene Follikelhormon an Die Erfolge der Therapie der Erkrankung mit mannlichem Sexualhormon lassen sich so unschwer erklaren (s S 367)

Gelenkerkrankungen MENGE hat als erster eine *Arthropathia ovariopriva* beschrieben Er verstand hierunter Falle in denen es zur Zeit des Klimakteriums zu einer Gelenkerkrankung kam die sich vorwiegend in den Kniegelenken lokalisierte I
kastration ei
dru entatigke
gleichzeitig mit dem Gelenkprozeß eine Fettsucht entwickelt UMBER beschrieb als Periarthritis destruens endocrina eine Gelenkerkrankung die sich vorwiegend an den kleinen Gelenken lokalisiert und durch eine periartikulare Schw genologisch lassen sich rankungen kamen vorwi JNK beschrieb eine Poly zu der Ovarial tatigkeit aufweist Er macht besonders darauf aufmerksam daß therapeutisch in diesem Falle nur die gesamten Extrakte aus dem Ovar wirksam sind nicht hingegen die synthetischen Praparate Sie fuhrt zu einer Steifheit der Finger und Kniegelenke ohne Schmerzen mit knotchenformigen Auftreibungen an den

Gelenken, die auch röntgenologisch verändert sind. SCHITTENHELM machte darauf aufmerksam, daß der chronische Gelenkrheumatismus bei Frauen sehr viel häufiger ist als bei Männern und das 36.—55. Lebensjahr bevorzugt. Auch das Malum coxae senile ist eine Alterserscheinung, die mit der Menopause in Zusammenhang gebracht wird. Bei Männern sind Gelenkerkrankungen sehr viel seltener. Bei allen hier aufgeführten Krankheitsbildern ist der Zusammenhang zwischen dem Gelenkprozeß und der Ovarialtätigkeit nur so zu verstehen, daß die Änderungen in der Hormonproduktion und die Umstellungen im endokrinen System günstige Dispositionen für die Entwicklung der entsprechenden Gelenkerkrankungen schaffen. Für derartige Zusammenhänge sprechen auch die Beobachtungen über therapeutische Erfolge mit Follikelhormon, obwohl die Follikelhormontherapie nur eine zusätzliche Therapie ist und man auf die übrigen Maßnahmen nicht verzichten kann.

Krankheiten des Blutsystems. Es war klinisch schon lange aufgefallen, daß bestimmte Erkrankungen des Blutes — Chlorose, Hämophilie und gewisse hämorrhagische Diathesen — nur ein Geschlecht befallen bzw. Beziehungen zur Ovarialfunktion zeigen. Die Chlorose wurde nur bei weiblichen Individuen während der Pubertät beobachtet. Die Hämophilie ist bei Frauen nur latent und nie manifest vorhanden. Die thrombopenische Purpura zeigt häufig Beziehungen zu dem weiblichen Zyklus. Alle diese Tatsachen sprechen dafür, daß die Ovarialtätigkeit und damit das Follikelhormon mit diesen Krankheiten in einer Beziehung stehen können. Mehr läßt sich allerdings zur Zeit zu diesem Problem nicht sagen und es verdiente wegen seiner hypothetischen Natur hier auch noch keine Erwähnung, wenn nicht sehr interessante Tierversuche von ARNOLD, HAMPERL, HOLTZ, JUNKMANN und MARX vorlägen, aus denen hervorgeht, daß chronische Behandlung von Hunden mit Follikelhormon zu einer tödlich endenden schweren hämorrhagischen Diathese führt. Diese Versuche sind immerhin ein gewisser Hinweis darauf, daß auch bei der thrombopenischen Purpura des Menschen ähnliche Umstände mitwirken können. Für das nur beim männlichen Geschlecht beobachtete Vorkommen der Hämophilie kann die Zellgeschlechtlichkeit ebensogut die Ursache sein wie die Hormongeschlechtlichkeit.

Maligne Tumoren. Über dieses Thema, das hier nur in aller Kürze berührt werden soll, ist in der letzten Zeit eine recht umfangreiche Literatur entstanden. Einmal ist es eine unbestreitbare Tatsache, daß das Nachlassen der Keimdrüsenfunktion und die Tumorhäufigkeit zwei Dinge sind, die zeitlich zusammenfallen, woraus allerdings ein Kausalzusammenhang nicht mit Notwendigkeit folgt. Besondere Aufmerksamkeit erheischt aber dieses Thema durch die Befunde englischer Forscher. KENNEWAY und Mitarbeiter entdeckten als die cancerogene Substanz des Steinkohlenteers das Benzpyren.



Das Benzpyren ist der Ausgangspunkt für die weitere Erforschung der cancerogenen Substanzen geworden und es hat sich gezeigt, daß eine ganze Reihe von Derivaten dieses Körpers ebenfalls cancerogen wirken. Zwischen diesen cancerogenen Substanzen und den Sexualhormonen besteht chemisch eine nahe Verwandtschaft. Nach BUTENANDT u. a. ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß bei gewissen Abwegigkeiten in der Synthese der Sexualhormone die cancerogenen Substanzen intermediär entstehen. Ein wirklich schlüssiger Beweis, der Nachweis derartiger Substanzen in dem Organismus von Tumorkranken, steht allerdings noch aus.

Die weiblichen Prägungsstoffe selbst wirken nicht krebserregend, sollen aber vorhandene Tumoren in ihrem Wachstum fördern (RONDONI u. a.). Die spontane

prüfenden ... die Tiere na... der Arbeit N... 72 Stunden Bez... vertung siehe die Abbildungen in

Heller Ende... , 319 (193...
... dock u C ... J clin En... 7 1 (1947)
Soc exper ... 1236 (... 363 (1936)
Klin Wsc... 176
I, 508
II, 1307

Mit beiden Methoden hat man sich um den Nachweis des thyreotropen Hormons im nativen Harn bemüht, und von den verschiedensten Autoren ist über entsprechende Ergebnisse berichtet worden. Die Hauptschwierigkeit der Beurteilung der Ergebnisse liegt darin, daß die Reaktion nicht unbedingt spezifisch ist und daß es offenbar noch andere Stoffe in dem Harn gibt, die den Aktivitätsgrad der Schilddrüse beeinflussen (KROGH und OKKELS). Aus diesem Grunde können die Versuchsergebnisse, die allerdings übereinstimmend zeigten, daß in dem Harn von Kranken mit Hypothyreose das thyreotrope Hormon vermehrt und in dem mit Hyperthyreose vermindert vorkommt, nur mit Vorsicht gewertet werden. FELLINGER[1] hat eine Methode zum Nachweis des Hormons im Blut angegeben. Er fand eine verminderte thyreotrope Aktivität seiner *Blutextrakte bei Basedow und eine vermehrte bei Hypothyreosen, die von der* Schilddrüse ausgingen[2].

[illegible]

Mit der oben beschriebenen Methode fand ich eine positive Reaktion bei einer großen Zahl von Kranken mit essentieller Hypertonie und regelmäßig

[illegible]

als die infantile Maus, so daß ich bezweifle, ob es mit diesem Test überhaupt möglich ist, den corticotropen Stoff des Hypertonikerserums ohne weitere Verarbeitung nachzuweisen.

Die übrigen glandotropen Hormone und das Prolactin. Das *pankreatrope* Hormon wurde von ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD[6] in großen Mengen in

[1] FELLINGER: Wien. Arch. inn. Med. 29, 375 (1936).
[2] Siehe auch BODART u. FELLINGER: Wien. klin. Wschr. 1936 II, 1286.
[3] JORES, A., u. BECK: Z. exper. Med. 97, 322 (1936).
[4] MOON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 35, 649 (1936).
[5] REISS: End. krin. 1 18, 1 (1936).
[6] ANSELMINO, HOFFMANN u. HEROLD: Klin. Wschr. 1933 II, 1245, 1435.

[illegible]

Maddock und Heller[2] wurde eine Methode der Ultrafiltration beschrieben, die nach eigenen [illegible]

[illegible]

gendes Vorgehen

[illegible]

Mit beiden Methoden hat man sich um den Nachweis des thyreotropen Hormons im nativen Harn bemüht und von den verschiedensten Autoren ist über entsprechende Ergebnisse berichtet worden. Die Hauptschwierigkeit der Beurteilung der Ergebnisse liegt darin, daß die Reaktion nicht unbedingt spezifisch ist und daß es offenbar noch andere Stoffe in dem Harn gibt, die den Aktivitätsgrad der Schilddrüse beeinflussen (KROGH und OKKELS). Aus diesem Grunde können die Versuchsergebnisse, die allerdings übereinstimmend zeigten, daß in dem Harn von Kranken mit Hypothyreose das thyreotrope Hormon vermehrt und in dem mit Hyperthyreose vermindert vorkommt, nur mit Vorsicht gewertet werden. FELLINGER[1] hat eine Methode zum Nachweis des Hormons im Blut angegeben. Er fand eine verminderte thyreotrope Aktivität seiner Blutextrakte bei Basedow und eine vermehrte bei Hypothyreosen, die von der Schilddrüse ausgingen[2].

Mit der oben beschriebenen Methode fand ich eine positive Reaktion bei einer großen Zahl von Kranken mit essentieller Hypertonie und regelmäßig bei Morbus Cushing. Zur Kritik der Methode ist zu sagen, daß es nicht als sicher gelten kann, ob der Stoff, der bei diesem Vorgehen eine Verbreiterung der Nebennierenrinde der infantilen Maus bewirkt, mit dem corticotropen Hormon identisch ist. Wie Kontrolluntersuchungen ergaben, ist er allerdings in dem Blut von Gesunden nicht vorhanden. Als weitgehend spezifischer ist sicher der Test von REISS[5] zu bezeichnen, der bei der hypophysektomierten Ratte durchgeführt wird. Nach eigenen Erfahrungen ist dieses Versuchstier wesentlich unempfindlicher als die infantile Maus, so daß ich bezweifle, ob es mit diesem Test überhaupt möglich ist, den corticotropen Stoff des Hypertonikerserums ohne weitere Verarbeitung nachzuweisen.

Die übrigen glandotropen Hormone und das Prolactin. Das *pankreatrope* Hormon wurde von ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD[6] in großen Mengen in

Gehaltes der unbekannten Losung bedarf man wieder einer Dosiswirkungskurve

Die folgende Tabelle 21 zeigt die Mengen oestrogener bzw androgener Sub tanzen die im Harn vorkommen

Tabelle 2‾

Art des Materials	Androgene Substanz int E pro Tag	Oestrogene Substanz int E pro Tag
I annerharn[1]	63—68	9—12
rauenharn[1]	4‾—06	18—36
raviditat	—	10—15000 ME 600 ME pro Liter Blut
enito adrenales Syndrom	‾—34 freies Hormon	‾4—192 RE
rrhenoblastom[3]	25—30 RE	φ

Abgesehen von pathologischen Zustanden und der Graviditat sind diese Über lengen roßten eil deswegen nicht verwertbar sind weil ı nicht es internationalen Standards zum Vergleich bedient haben sondern mehr oder eniger willkurlich eigene Einheiten wahlten Bei allen derartigen Untersu iungen mussen wir heute um Vergleichsmoglichkeiten zu haben unbedingt e Angaben in internationalen Einheiten fordern Es ist sicher anzunehmen aß viele endokrine Storungen Zyklusanomalien usw durch Bestimmung der it dem Harn ausgeschiedenen Hor ı ihrem esen erkannt werden konnen Fur weiter rarbeitet werden Es hat sich geze Teil im arn nicht in freier sondern in gebundener Form vorhanden sind Nach saurer ydrolyse die aber nicht uber zu lange Zeit ausgedehnt werden darf finden h weit hohere Hormonmengen Alle fur die Verarbeitung des Harns ange benen Verfahren enthalten zwei Prinzipien die Behandlung mit Saure und e Extraktion der Hormone mit organischen Losungsmitteln Von den zahlreich gegebenen Verfahren[4] mochte ich an erster Stelle das von GALLAGHER KOCH id DORFMAN[5] empfehlen

pro Liter 2 Stunden genugen 15 Minuten luste auftreten Dann

[1] KOCH Ann int Med 11 297 (1937)
[2] Intersexuality London 1938
[3] 1938) — SIEBKE Z Gynak
[4]
[5] GALLAGHER KOCH and DO Biol a Med 37 440 (1935)
[6] KOCH N int Med 11, 297 (1937)

wird der Harn fur 2 Stunden mit Benzol extrahiert Fur diesen Zweck haben GALLAGHER und Mitarbeiter eine besondere Apparatur angegeben deren Einzelheiten im Original eingesehen werden müssen Das Benzol wird verdampft und der Rückstand in Äther aufgenommen und mit gesattigter, wäßriger Natriumbicarbonatlosung so lange geschuttelt bis keine Reaktion mehr auftritt Dann wird der Äther verdampft und der Ruckstand in Öl aufgenommen Sollen mannliches und weibliches Hormon getrennt werden, so wird die Atherlösung 10mal mit Natronlauge (10%) geschüttelt Man nimmt 50 ccm Lauge auf 75 ccm Ather Die Alkalibehandlung entfernt etwa 95% der oestrogenen Substanz Der Ather enthält die androgene Substanz er wird mit Wasser gewaschen und in Öl aufgenommen Die Natronlauge wird vereint und nach Ansäuern mit der 3fachen Menge Äther 3mal ausgeschüttelt Der Ather wird gewaschen und ebenfalls in Öl aufgenommen

Ein weiteres einfaches Verfahren stammt von CHERRY und BERSTEIN[1] 1 Liter Harn wird mit 50 ccm HCl (35—37%) versetzt und 1 Std gekocht Mehr Säure oder längeres Kochen sind nicht erforderlich Der Harn wird abgekühlt und mit der gleichen Menge Äther 1 Std in der Schuttelmaschine geschüttelt Die Äther und Harnmischung wird im Scheidetrichter mit 30—50 ccm Natriumtaurocholat 10% getrennt Zur Ätherfraktion kommen 6 ccm Sesamol dann wird der Ather auf dem Wasserbad verdampft

Zur Gewinnung des männlichen Hormons geben GALLAGHER und Mitarb noch folgende einfache Methode an Nach der sauren Hydrolyse wahrend 15 Minuten wird der Harn mit Diathomeenerde geschuttelt Man nimmt 100 g Dicalite oder Superaid pro Liter Harn Der Sauregrad hat keinen Einfluß auf die Adsorption hingegen wird das Hormon im Alkalischen nicht adsorbiert Die Erde wird abfiltriert und kann bis zu einem Jahr aufgehoben werden, ohne daß das Hormon geschadigt wird Die Elution wird durch 3maliges Aufkochen mit 95% Alkohol (1 l pro 500 g) vorgenommen Die alkoholischen Losungen werden gesammelt der Alkohol verjagt der Ruckstand in Ather aufgenommen die atherischen Losungen mit Natriumbicarbonat wie oben behandelt Die oestrogenen Substanzen werden nicht adsorbiert

Für die Verarbeitung des Blutes auf oestrogene Substanz wird die Methode nach FRANK und GOLDBERGER[2] oder die Modifikation nach TH NEUSTAEDTER[3] empfohlen

Zum Nachweis des *Pregnandiols* im Harn haben VENNING und BROWNE eine chemische Methode angegeben die von H A MÜLLER[4] erprobt wurde MÜLLER gibt eine genaue Beschreibung der Methode betont aber daß zu ihrer Ausfuhrung Vertrautsein mit chemischen Arbeiten unerläßlich sei

Ein einfacheres in jedem Laboratorium durchfuhrbares Verfahren geben Mack und Parks[5] an

Die Methode stellt eine Vereinfachung des GUTERMANNSCHEN Verfahrens [J Clin Endocrinol 4, 262 (1944)] dar unter Verzicht einer vollkommenen Reinigung des Pregnandiol Niederschlages der noch durch Cholesterin und andere Steroide verunreinigt bleibt

Reagenzien Toluol p a
Salzsaure konc p a
NaOH 0 1 normal
NaOH 2% in Methanol abs
Aceton p a

Ausfuhrung

A Hydrolyse und Extraktion des Pregnandiols

1 100 ccm Morgenurin werden in einen 500 ccm Erlenmeyer Kolben gegossen
2 50 ccm Toluol 10 ccm konc Salzsaure und 2 Glasperlen werden hinzugefugt
3 15 Minuten lang wird der Kolben am Rückflußkühler auf einer Heizplatte erhitzt
4 Unter der Wasserleitung wird der Kolben schnell auf Raumtemperatur abgekühlt Dabei ist Schutteln zur Verhinderung einer Emulsionsbildung zu vermeiden
5 Die Losung wird in einen 500 ccm Scheidetrichter überfuhrt Die untere Schicht (Urin) wird verworfen
6 Eine geringe Emulsionsbildung braucht nicht berucksichtigt zu werden Falls sie starker ist muß durch Zentrifugieren eine Trennung erreicht werden
7 15 ccm 0 1 normal NaOH werden im Scheidetrichter dem Toluol zugefugt und vorsichtig umgeschwenkt
8 Das Natriumhydroxyd setzt sich auf den Boden und wird abgelassen

---

[1] CHERRY TH u M J BERSTEIN Proc Soc exper Biol a Med 40, 688 (1939)
[2] FRANK u GOLDBERGER J amer med Assoc 90 376 (1928)
[3] NEUSTAEDTER TH Endokrinol 20 639 (1938)
[4] MÜLLER H A Klin Wschr 1940 I 318
[5] MACK H C u A E PARKS J clin Endocrinol 7 351 (1947)

1846 Ecker erkennt die drüsige Natur der Nebennieren.
1854 Kölliker gibt in seiner „Mikroskopischen Anatomie oder Gewebelehre" eine ausführliche anatomische Beschreibung
1855 Addison beschreibt die heute nach ihm benannte Krankheit und erkennt den Zusammenhang mit den Nebennieren
1856 Brown Séquard führt die erste Nebennierenexstirpation aus.
1856 Vulpian beschreibt die Grünfärbung des Markes mit Eisenchlorid.
186, Henle be
1866 Arnold f
1891 Abelous
mieren ein
samen Extrakte
1894 Oliver und Schäfer und
pressor
1898 Lewa
Injekti
1901 Aldri
1901—1904
und Pauly
1904 Stolz führt die erste Adrenalinsynthese durch
1909 Biedl findet daß die Entfernung der Nebennierenrinde bei Selachiern und Teleostiern zum Tode führt und nicht die des Markes
1928 Hartmann und
1931 Swingle und Pfiffner stellen Rindenextrakte dar, mit denen es zum ersten Male gelingt nebennierenlose Tiere am Leben zu erhalten
193, Reichstein isoliert aus Nebennierenextrakten eine größere Zahl von Sterinen
1937 Reichstein Synthese
1937 Kendall stellt Cortin dar

Das adreno-genitale Syndrom

17̣6, Cook beschreibt eine Kombination von Fettsucht mit Hirsutismus bei Nebennierentumor
190, Bulloc
1910 Apert
1921 E. Mat
1933 Vines b
Syndrom
193, Reichstein isoliert das Andrenosteron
193, Marrian und Butler weisen in dem Harn von Kranken mit genito-adrenalem Syndrom einen männlichen Prägungsstoff nach.

agnostizierten Fall

Keimdrüsen

Allgemeine Entwicklung

1849

1889

189, Knauer überpflanzt Ovarien und
189, Morris versucht dasselbe beim Ovar einer brun eine andere
190 Marshall findet, daß der Ausz
Handl versetzt
1910 Cu berichtet reiche Autotr von Hoden
bei I Patten aus
1910 Stei n führen dentranspl
1912 Erste plantation b durch
1913 Fell (1912) auszüge dieselbe Wirk
entfa stum von Vagina f
192 Stei seine terpf
Ovari

Aufklarung der chemischen Konstitution der weiblichen Sexualhormone

Aufklarung der chemischen Konstitution des Gelbkörperhormons

1931—1932 Darstellung der ersten Kristalle aus Gelbkörperextrakten von ALLEN und CORNER FEVOLD und HISAW FELS und SLOTTA
1934 Reindarstellung des Gelbkorperhormons unabhangig voneinander durch BUTENANDT und WESTPHAL SLOTTA RUSHING und FELS ALLEN und WINTERSTEINER HARTMANN und WETTSTEIN
1934 Aufklarung der chemischen Struktur des Progesterons durch BUTENANDT und FERNHOLZ unabhangig voneinander
1935—193 Synthese des Progesterons durch DIRSCHERL und HANUSCH

Aufklarung der chemischen Konstitution der mannlichen Sexualhormone

1934 RUZICKA gelingt die Synthese und endgultige Konstitutionsermittlung des Androsterons
1935 LAQUEUR DAVID DINGEMANSE und FREUD isolieren aus Hoden eine neue kristallisierte Substanz das Testosteron
1935 Konstitutionsaufklarung des Testosterons durch BUTENANDT und RUZICKA

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen des ganzen Gebietes

Die Drüsen ...

Berlin u Wien Urban & Schwarzenberg 1922
...sse der Vitamin und Hormonforschung Vitamine ...stellung Teil 1, 2 Aufl Leipzig S Hirzel 1938

OLIVEIRA J B DE et SILVA Les nouveaux domaines de l endocrinologie et les nouvelles conceptions physiologiques du système neuro végétative Le tuber cinereum Glande a secretion interne Rev franç Endocrin 16 161 (1938) — PETERS G Die Kolloidproduktion in den Zellen der vegetativen Kerne des Zwischenhirns des Menschen und ihre Beziehungen zu physiologischen und pathologischen Vorgangen im menschlichen Organismus Z Neur 154 331 (1935) — RAAB W Das Hypophysen Zwischenhirnsystem und seine Storungen Erg inn Med 51 125 (1936) — Die Wechselbeziehungen von Hypophyse und Zwischenhirn Wien klin Wschr 1937 I 218 — SCHARRER E Die Erklarung der scheinbar pathologischen Zellbilder im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis Z Neur 14? 462 (1933) — SCHARRER E u R GAUPP Neuere Befunde am Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Menschen Z Neur 148 766 (1933) — WESTMANN A Das Hypophysenzwischenhirnsystem und die Genitalfunktion (Internat Kongreß f Frauenheilk) Amsterdam 1938 — WESTMANN A u D JAKOBSOHN Endokrinologische Untersuchungen an Ratten mit durchtrenntem Hypophysenstiel I—III Mitt Acta obstetr scand (Helsingfors) 18 99 109 115 (1938) — IV—VI Mitt Acta path scand (Kobenh) 15 301 435 445 (1938) — WESTMANN A D JACOBSOHN u N A HILLARP Über die Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems fur die Produktion gonadotroper Hormone Mschr Geburtsh u Gyn 116 225 (1943)

Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems

Die Tumoren der Hypophyse und ihrer Nachbarschaft

Zusammenfassende Darstellungen

BERBLINGER W Die Adenome der Hypophyse Nervenarzt 1936 H 7 329

CUSHING H Intrakranielle Tumoren Berlin Springer 1935

McLEAN A J Pituitary Tumors Handbuch der Neurologie Bd 14 S 242 1936

Einzelarbeiten

CUSHING H The Chiasmal Syndrom Arch of Ophthalm 3 505 704 (1930) — ERDELYI J Rontgenbehandlung der Geschwulste der Hypophysengegend Strahlenther 61 241 (1938) — Die Rontgendiagnostik der Hypophysengeschwülste Fortschr Rontgenstr 51 125 (1935) — FRDHEIM J Pathologie der Hypophysengeschwulste Erg Path 21 489 (1926) — FARBEROW Rontgendiagnostik der Tumoren der Gegend der Sella turcica Strahlenther 50 445 (1934) — HAAS L Einzelheiten aus der Rontgendiagnostik der Sella turcica Strahlenther 50 465 (1934) — HENDERSON W R The pituitary Adenomata A follow up study of the surgical results in 338 cases Brit J Surg 26 811 (1939) — KORNBLUM K u L H OSMOND Deformation of the Sella Turcica by Tumors Ann Surg 101 201 (193) — LOBECK E Weitere Beobachtungen uber die Beziehungen zwischen Netzhautgefaßspasmen und Hypophysentumoren sowie die Genese des Hochdruckes Graefes Arch 144 532 (1944) — MARTIN H O Sella turcica und Konstitution Leipzig G Thieme 1941 — PERÉMY G Klinische Beobachtungen an 80 Fällen von Hypophysengeschwulst Klin Wschr 1935 I 92 — PUECH P et I STUHL Adénomes de l hypophyse Aspects radiologiques schematiques de la selle turcique Presse med 1931 II 1131 — SCHLESINGER B Raumbeengende Prozesse der Hypophysenzwischenhirnregion und ihrer Nachbargebiete Zbl Neur 77 81 (1935) — SCHNEIDER J A Sellabrucke und Konstitution Leipzig G Thieme 1938 — SCHNITKER M T F C CUTLER O T BAILEY u W W VAUGHAN The chromophobe Adenomas of the pituitary Phathologic features and response to irradiation besed on a study of 81 verified cases Amer J Roentgenol 40 645 (1938) — SCHWARTZ CU W Tumors of the Hypophysis Cerebri From a Roentgenologic Viewpoint Amer J Roentgenol 40 548 (1938) — SCHWEINITZ G E The Bowman Lecture Trans ophthalm. Soc 43 12 (1923) — WILBRAND SANGER Handbuch der Neurologie des Auges Bd 6 1915

Die Akromegalie

Zusammenfassende Darstellungen

ATKINSON F R Akromegaly London 1933

CUSHING H u DAVIDOFF Monogr Rockfeller Inst med Res 22 (1927)

Einzelarbeiten

ATKINSON F R Acromegaly from a Study of the Literature 1931—1934 Endokrinol 17 308 (1936) — Acromegaly Description of Papers Reported in 1935 1936 1937 Endokrinol 20 245 (1938) — The Onset of Acromegaly before fifteen Years of Age Brit J Childr Dis 28 121 (1931) — L Acromégalie Ann et Bull Soc roy med de Gand 14 168 (1936) — BRENNING R Über die Verhaltnisse des Blutdruckes bei Akromegalie Z exper Med 90 28 (1933) — COURVILLE C B R MASON The Heart in Acromegaly

Hypophys r Ries n u h

Zusammenfassende Darstellungen

LAUNOIS u. ROY: Etudes biologiques sur les géants. Paris 1904.

F zelarl ten

DR GALSK W u L DIETI EL R gress ve Sk let erand rungen be hypophysarem Hoel wu hs Klin Ws hr 193 I 6 8 — GRAY H The Minneapolis Gi nt Ann in Med 10 1069 (1937) — HUMBERD C D Gigant sm J am r m l Assoc 108 544 (1937) — PR ESEL, A Pathol d s 7 r und P s nwu hses Wien med Ws hr 1930 I

D Akrom l

LEUOSCH Dr Akromikrie oder Dystroph steo genitalis Med Kl n 19 I 81 — POSENSTERN J Üb r ein n F ll on Akrom k ie m K ndesalter E dokrinol 60 (19 8)

Hypophysär Zwergwuchs

Basoph l H ad nomas I rbus Cush ng

e l Cons lerat on of th P u tary

se u l Syn hese Erg nn Med

KESSEL F K Mo u l u F n C t k al r Kl nik und Kasu t k des basophilen Hypophysenad n F n M d 193
M LAGUZZI VALER C Übe d n C s In Symp omenkomplex Erg inn Med 58, 79 (1940)

Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems für die Produktion gonadotroper Hormone Mschr Geburtsh u Gyn 116, 225 (1943)

Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems

Die Tumoren der Hypophyse und ihrer Nachbarschaft

Zusammenfassende Darstellungen

BERBLINGER, W Die Adenome der Hypophyse Nervenarzt 1936 H 7 329
CUSHING H Intrakranielle Tumoren Berlin Springer 1935
MCLEAN, A J Pituitary Tumors Handbuch der Neurologie, Bd 14 S 242 1936

Einzelarbeiten

CUSHING H The Chiasmal Syndrom Arch of Ophthalm 3, 505, 704 (1930) — ER-

The chromophobe A[illegible] ... Handbuch der Neurologie des Auges, Bd 6 1915

Die Akromegalie

Zusammenfassende Darstellungen

ATKINSON F R Akromegaly London 1933
CUSHING H, u DAVIDOFF Monogr Rockfeller Inst med Res 22 (1927)

Einzelarbeiten

... 1934 Endokrinol
... art in Acromegaly

Hypophysarer R esenwuc] s

Zusammenfassende Darstellungen

LAUNOIS u ROY Etudes biolog ques sur l s géants Paris 1904

Einzelarbeiten

D e Akron k ie

BRUGSCH TH Akrom kne oder Dystrophia osteo genitalis Med Klin 19?7 I 81 — POSENSTERN J Über einen Fall von Akromikr e im Kind salter Fndokrinol 2 269 (19?8)

Hypophysarer Zwe gwuchs

Erg inn Med 58 285 (1940)

Basoph l r Pituita s us Morbus Cush ng

KESSEL F K Morbus Cushing Ein Überbl ck uber Klinik und Kasuistik d s basoph len Hypophysenadenoms Erg inn Med 50 62? (1936)

MALAGUZZI VALERI C Uber den CUSHINGschen Symptomenkomplex Erg inn Med 58 29 (1940)

GOTTA, H Da[illegible]
153 (1940) — [illegible]
Krankheit Klir[illegible]
der Blutjodfor[illegible]
Disease of the T[illegible]

Thyreotoxica Klin. Wschr 1931 I, [illegible]

Das Myxödem

Die Hypothyreosen

Zusammenfassende Darstellungen

GAMPER, E, u H SCHARFETTER Das Myxödem und der endemische Kretinismus Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd 10, Teil VI, S 192. Berlin Springer 1928

Einzelarbeiten

ALEXANDER, G Neurologie des Ohres bei Kretinismus und Myxödem ALEXANDER u MARBURGs Handb der Neurologie des Ohres, Bd 3 Berlin u Wien Urban & Schwarzenberg

... The capillaries in myxoedema. Amer J med Sci 202, 435 (1941)

Kretinismus

Zusammenfassende Darstellungen

... [illegible] ...einkopff 1937 ... [illegible] ... [illegible] ...udy Goiter Cleveland 1934 ... [illegible] ... Pathologie und Klinik in ... [illegible]

Einzelarbeiten

[illegible]

Therapie mit Schilddrüsenhormon

JORES A. Therapie mit Schilddrüsenhormon. Fortschr Ther 1937 H 8 — MCCLENDON ... [illegible]

369 — FREUDENBERG, E
Tetanie Klin Wschr 1937 I
parathyroidism with Dihyd
WITZER MEYER Tetaniestu

Die Rolle der Epithelkorperchen bei anderen Krankheiten

Die Thymusdruse und ihre Krankheiten.

ADLER H Physiologie und Pathologie des Thymus Eine klinisch experimentelle Studie

Das Inselorgan und seine Krankheiten.

Anatomie

FEHNER, H Beitrage zur Histobiologie der LANGERHANSschen Inseln des Menschen mit sonderer Berucksichtigung der Silberzellen und ihrer Beziehung zum Pankreasdiabetes

Virchows Arch. 309, 87 (1942). — FEYRTER, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.

Physiologie

(s. die eingangs erwähnten Handbücher und zusammenfassenden Darstellungen)

BEST, C. H.: Die innere Sekretion des Pankreas. Die Drüsen mit innerer Sekretion,

... Endocrinology 25, 431 (1939).

Die Zuckermangelkrankheit

Zusammenfassende Darstellungen

MEYTHALER, F., u. M. EHRMANN: Über Spontanhypoglykämien. Erg. inn. Med. 54, 176 (1938).

WILDER: Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheit. Wien, Leipzig u. Bern: Weidmann & Co. 1936.

Einzelarbeiten

Die Nebennieren und ihre Erkrankungen.

Zusammenfassende Darstellungen

GOLDZIEHER, M. A.: The Adrenals. New York 1929.

GROLLMAN, A.: The Adrenals. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1936.

REISS, M.: Die Nebennieren. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, Erg.-Werk, Bd. 3, S. 967. 1936.

... Georg Thieme 1936.

... Med. 54, 753 (1938).

... LER SCHLOSSMANNS Handbuch der Kinder...

... Basel: Benno Schwabe & Co. 1939.

Anatomie

ALPERT, L. K.: ...

BACHMANN, R.: ...

EPPSLON, Klin. ...

nieren. Beitr. path. ...

adrenals. Ann. int. ...

markes und ihr ...

Umbauvorgänge ...

Beurteilung der ...

ZWEMER, R. L.: A study of adrenal cortex morphology. Amer. J. Path. 12, 107 (1936).

Physiologie

I Nebennierenrinde

[illegible]

of the adrenals Amer J Phys ol 10 190 (1934) — CLEGHORN R W McHENRY G A McVICAR u D W OVEREND Experimental and clinical studies on adrenal insufficiency Canad med Assoc J 37 48 (1937) — GROLLMANN A The comparative activity of des oxycorticosterone and other crystalline derivatives and of purified extracts of the adrenal cortex J of Pharmacol 67 257 (1939) — HARROP G A The water and salt hormone

Physiologie

II Nebennierenmark

Zusammenfassende Darstellungen

BAYER G u TH V D WENSE Physiologie des Nebennierenmarkes Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der inneren Sekretion Bd 6 Leipzig Johann Ambrosius Barth 1938

BLASCHKO H D RICHTER u H SCHLOSSMANN The inactivation of adrenaline J Phys ol 90 1 (1937)

GREEN u E RICHTER Biochem J 31 596 (1937)

ROGOFF J M Das Nebennierenmark Die Drusen mit innerer Sekretion Wien u Le pzig 1937

Einzelarbeiten

ANNAU F ST HUSZAK J L SVIRBELY u A SZENT GYORGYI The f nction of the

Hypofunktion der Nebennierenrinde (die ADDISONsche Krankheit)

Behandlung der ADDISONschen Krankheit mit Nebennierenrindenhormon Schweiz med Wschr

Hyperfunktion der Nebennierenrinde (das genito-adrenale Syndrom)

Zusammenfassende Darstellungen (s auch Intersexualität)

BROSTER, L R, CL ALLEN, H W C VINES J PATTERSON, A W GREENWOOD C F MARRIAN u G C BUTLER The Adrenal Cortex and Intersexuality London Chapman & Hall 1938

SCHWARZ E Die Beziehungen der Nebenniere zum weiblichen Geschlechtsapparat HALBAN SEITZ Biologie und Pathologie des Weibes Bd 5/IV, S 897 1928

Einzelarbeiten

BROSTER, L R Eight years experience with the adrenal gland Arch Surg 34 761 (1937) — MASON u KEPLER J biol Chem 161 235 (1945) — McGAVACK TH M

...al gland
nerkran
renrinde
TEILUM
d scand
J amer
of bear
Femini

Paragangliome des Nebennierenmarkes

BAUER J., u R LERICHE Zur Klinik und Therapie des Paraganglioms Adrenalogene Hochdruckkrisen Wien klin Wschr 1934 II 1385 — BISKIND MEYER and BEADNER
zit n G
1947 —
Wschr 1
adrenal
Kreislauf
GREEN
1260 (1946) —
Paragangliom
Three cases of

(1940) — McGAVACK

Therapie

BAMBERGER PH u W ZELL
therie Z Kinderheilk 58 307 (193
einer Behandlung der Diphtherie
Wschr 1937 II, 1177 — BLANCO

hormons Stuttgart Ferdinand Enke 1941

Die Rolle der Nebennieren bei anderen Erkrankungen

Die Keimdrusen und ihre Krankheiten.

1935

Anatomie und Physiologie

(s die zusammenfassenden Darstellungen von ROMEIS im Handbuch der inneren Sekretion, Bd 2, S 1745 und von SAND im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd 14/1, S 215)

Therapie mit Stilbenen

Die Rolle der Keimdrüsen bei anderen Erkrankungen

ARNOLD D, H HAMPERL F HOLTZ I JUNKMANN u H MARX Über die Wirkung

Die multiple Blutdrüsensklerose

[s FALTA im Handbuch der inneren Medizin (s S 1299)]

K
M B
KOTH
MEER
(Dort ausführliches Literaturverzeichnis.)

Sachverzeichnis.